



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



FARKLI PLÖREDEZİS YÖNTEMLERİNİN ERKEN  
DÖNEM RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK VE  
MOLEKÜLER SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ELİF MEKİK TEMİZ

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022

ELİF MEKİK TEMİZ

CERRAHİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**FARKLI PLÖREDEZİS YÖNTEMLERİNİN ERKEN  
DÖNEM RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK VE  
MOLEKÜLER SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Elif MEKİK TEMİZ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:  
Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI**

**BURSA-2022**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “Farklı Plöredezis Yöntemlerinin Erken Dönem Radyolojik, Histopatolojik ve Moleküler Sonuçlarının Karşılaştırılması” adlı çalışmanın proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Elif MEKİK TEMİZ  
30/05/2022**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

30/05/2022

**Adı Soyadı:** Elif MEKİK TEMİZ

**Anabilim Dalı:** Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

**Tez Konusu:** Farklı Plöredezis Yöntemlerinin Erken Dönem Radyolojik, Histopatolojik ve Moleküler Sonuçlarının Karşılaştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	□	
Dış Kapak Sayfası	■	□	
İç Kapak Sayfası	■	□	
Kabul Onay Sayfası	■	□	
Sayfa Düzeni	■	□	
İçindekiler Sayfası	■	□	
Yazı Karakteri	■	□	
Satır Aralıkları	■	□	
Başlıklar	■	□	
Sayfa Numaraları	■	□	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	□	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	□	
Kaynaklar	■	□	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI

**İmza:**



## İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL VE ONAY .....	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET .....	VII
İNGİLİZCE ÖZET .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Thorax Anatomisi .....	5
2.1.1. Pleural Boşluk .....	6
2.1.2. Akciğerler (Pulmones) .....	8
2.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi .....	11
2.2.1. Pulmoner Ventilasyon.....	12
2.2.2. Solunumun Kontrolü.....	14
2.2.3. Solunum Basınçları .....	16
2.2.4. Plevral Sıvı.....	18
2.2.5. Akciğer Kompliyansı, Akciğer Esnekliği ve Yüzey Gerilimi .....	19
2.2.6. Alveoler Ventilasyon .....	21
2.2.7. Akciğer Hacmi ve Kapasiteleri .....	22
2.3. Plevral Boşluk Hastalıkları .....	23
2.3.1. Pnömotoraks.....	23
2.3.2. Plevral Efüzyon.....	25
2.3.2.1. Hidrotoraks.....	26
2.3.2.2. Piyotoraks.....	26
2.3.2.3. Şilotoraks .....	27
2.3.2.4. Hemotoraks .....	27
2.3.2.5. Fibrotoraks .....	28
2.3.2.6. Malign Plevral Efüzyon .....	28
2.3.3. Plevral Efüzyonun Patofizyolojisi.....	29
2.3.4. Plevral Efüzyonun Tanı ve Tedavisi .....	30
2.3.4.1. Medikal Tedavi .....	30
2.3.4.2. Operatif Tedavi .....	31
2.3.4.2.1. Torakosentez .....	31
2.3.4.2.2. Tüp Torakostomi ve Toraks Drenajı.....	32
2.3.4.2.3. Torakoskopi .....	33
2.3.4.2.4. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ve Torakotomi.....	34
2.3.4.2.5. Plörektomi.....	34
2.3.4.2.6. Plöroperitoneal Şant.....	35
2.3.4.2.7. Plöredezis .....	35
2.3.4.2.7.1. Plöredezis'in Mekanizması .....	35
2.3.4.2.7.2. Plöredezis Uygulama Yöntemleri .....	37
2.3.4.2.7.2.1. Mekanik Plöredezis.....	37
2.3.4.2.7.2.2. Kimyasal Plöredezis.....	37
2.3.4.2.7.3. Plöredezis'in Komplikasyonları.....	41
2.3.4.2.7.4. Plöredezis'in Değerlendirilmesi.....	42

2.3.4.2.7.4.1. Laboratuvar Analizleri .....	42
2.3.4.2.7.4.2. Histopatoloji .....	43
2.3.5. Plevranın Görüntülü Tanı Yöntemleri ile İncelenmesi .....	44
2.3.5.1. Radyoloji .....	44
2.3.5.2. Ultrasonografi .....	44
2.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	45
2.3.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	45
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>46</b>
3.1. Klinik Muayene .....	47
3.2. Hematolojik Analizler .....	47
3.3. Kan Gazı Analizleri .....	48
3.4. Biyobelirteç Analizleri .....	48
3.5. Anestezi .....	49
3.6. Plöredezis Tekniği .....	49
3.7. Plöredezis Sonrası .....	50
3.8. Radyolojik Muayene .....	50
3.9. Histopatolojik İnceleme .....	51
3.10. İstatistiksel Analizler .....	52
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>54</b>
4.1. Klinik Muayene Bulguları .....	54
4.2. Hematolojik Analiz Bulguları .....	55
4.3. Kan Gazı Analiz Bulguları .....	57
4.4. Biyobelirteç Analiz Bulguları .....	61
4.5. Radyolojik Muayene Bulguları .....	64
4.6. Histopatolojik Muayene Bulguları .....	66
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>72</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>82</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>89</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>92</b>
<b>9. TEŞEKKÜR .....</b>	<b>94</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>95</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, farklı plöredezis yöntemlerinin erken dönem radyolojik, histopatolojik ve moleküler bulgularının karşılaştırılması amaçlandı.

Sıçanlar (n=18) 3 gruba (n=6) ayrıldı. Sıçanlara plöredezis amaçlı intraplevral olarak grup 1'de (GRI) otolog kan, grup 2'de (GRII) talk ve grup 3'te (GRIII) bleomisin uygulandı. Postoperatif 0, 7 ve 15. günlerde klinik, hematolojik, radyolojik muayeneleri ile kan plazmasında IL-8, D-Dimer ve VEGF analizleri yapıldı. Sıçanlar 15. günde sakrifiye edildikten sonra akciğer ve plevra doku histopatolojisi incelendi. Verilere istatistik uygulandı.

Plöredezis sonrası SpO<sub>2</sub> değerleri açısından gruplar arası değerlendirmede anlamlı fark belirlenmedi ( $p=0,290$ ). Tüm hematolojik parametreler için 15. günde anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). GRI'de pH ( $p=0,024$ ), pCO<sub>2</sub> ( $p=0,013$ ), pO<sub>2</sub> ( $p=0,027$ ), K<sup>+</sup> ( $p=0,018$ ), Cl<sup>-</sup> ( $p=0,001$ ) için ölçüm zamanları arasında fark anlamlıydı. Tüm kan gazı değerleri için 15. günde anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). IL-8 için 7. günde tüm gruplarda değerlerin arttığı, 15. günde ise GRI'nin ortalama değerlerinin arttığı ve GRII'nin azaldığı, GRIII'ün ise ortalama değerlerinin değişmediği saptandı. D-Dimer için 7. günde GRI ve GRII'nin ortalama değerleri azalmakta GRIII'ün ise ortalama değerleri artmaktaydı. Onbeşinci günde ise GRI ve GRII ortalama değerlerinin azalmaya devam ettiği, GRIII'te de ortalama değerinin arttığı görüldü. VEGF için 7. günde GRI ve GRIII'nin ortalama değerlerinin azaldığı, GRII'nin ise ortalama değerinin arttığı görüldü. Onbeşinci günde ise GRI ve GRII ortalama değerlerinin azaldığı, GRIII'ün ortalama değerlerinin artış gösterdiği belirlendi. Biyobelirteç değerleri ölçüm zamanları yönünden grup içi karşılaştırıldığında ölçüm zamanları arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Radyolojik olarak postoperatif 0. günde gruplardaki tüm sıçanlarda radyoopasite artışı görüldü. Radyolojik ve histopatolojik bulgular GRII'de daha şiddetliydi. Gruplar arasında fibrozis için anlamlı fark bulunurken ( $p=0,028$ ) inflamasyon için herhangi bir anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak; otolog kan, talk ve bleomisin'in farklı inflamatuvar özellikleri olsa da histopatolojik bulguları temelinde talk ile yapılacak plöredezisin klinik kullanım açısından daha etkin olduğu vurgulanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Histopatoloji, moleküler sonuçlar, plöredezis, radyoloji, sklerozan ilaç

## İNGİLİZCE ÖZET

### Comparison of Early Stage Radiological, Histopathological and Molecular Results of Different Pluerodesis Methods

In this study, it was aimed to compare the early stage radiological, histopathological and molecular findings of different pleurodesis methods.

The rats (n=18) were divided into 3 groups (n=6). Rats were administered intrapleural autologous blood in group 1 (GRI), talc in group 2 (GRII), and bleomycin in group 3 (GRIII) for pleurodesis. Clinical, hematological and radiological examinations and IL-8, D-Dimer and VEGF analyzes in blood plasma were performed on postoperative days 0, 7 and 15. After the rats were sacrificed on the 15th day, lung and pleural tissues were examined histopathology. Statistics were applied to the data.

There was no significant difference between the groups in terms of SpO<sub>2</sub> values after pleurodesis ( $p=0.290$ ). No significant difference was found on the 15th day for all hematological parameters ( $p>0.05$ ). In GRI, the difference between measurement times was significant for pH ( $p=0.024$ ), pCO<sub>2</sub> ( $p=0.013$ ), pO<sub>2</sub> ( $p=0.027$ ), K<sup>+</sup> ( $p=0.018$ ), Cl<sup>-</sup> ( $p=0.001$ ). There was no significant difference on the 15th day for all blood gas values ( $p>0.05$ ). It was determined that the values for IL-8 increased in all groups on the 7th day, on the 15th day the mean values of GRI increased and GRII decreased, while the mean values of GRIII did not change. For D-Dimer, mean values of GRI and GRII were decreasing at day 7, while mean values of GRIII were increasing. On the 15th day, it was observed that the mean values of GRI and GRII continued to decrease, and the mean value in GRIII increased. For VEGF, it was determined that the mean values of GRI and GRIII decreased on the 7th day, while the mean value of GRII increased. On the 15th day, it was determined that the mean values of GRI and GRII decreased, and the mean values of GRIII increased. When the biomarker values were compared within the group in terms of measurement times, no difference was found between the measurement times ( $p>0.05$ ). Radiologically, radiopacity increased in all rats in the groups on postoperative day 0. Radiological and histopathological findings were more severe in GRII. While there was a significant difference between the groups for fibrosis ( $p=0.028$ ), no significant difference was found for inflammation ( $p>0.05$ ).

As a result; although autologous blood, talc and bleomycin have different inflammatory properties, it can be emphasized that pleurodesis with talc is more effective in terms of clinical use, based on histopathological findings.

**Key words:** Histopathology, molecular results, pleurodesis, radiology, sclerosing drug

## 1. GİRİŞ

Plevra, akciğeri örten ve göğüs boşluğunu kaplayan seröz membrandır ve plevral boşluğu tamamen sarar (Fossum, 2017). Plevral boşluk; mezotelyal hücrelerle kaplı, parietal ve visseral plevra yaprakları arasında kalan ve yaklaşık 10-24 µm kadar mesafeye sahip bir alandır. Akciğerlerin tüm dış yüzünü ve interlober fissürleri saran kısım visseral plevra; mediasten, diyafram ve göğüs kafesinin iç yüzünü örten kısım ise parietal plevra olarak isimlendirilir. Plevranın esas görevi plevral boşluktaki hareket dinamiğini sağlamak, akciğerlere şekil vermek ve akciğerlerin harcadığı enerji kaybını azaltmaktır (Özdemir, & Şahin, 2018).

Plöredezis; tekrarlayan plevral efüzyon veya pnömotoraks durumlarında ilgili plevral boşluktaki plevral yaprakların birbirine yapışmasını sağlamak ve plevral alanı azaltmak için yapılan cerrahi bir işlemdir. Plevral efüzyon, plevral boşluktaki sıvının aşırı üretimi, plevral sıvının azalmış absorpsiyonu ya da her iki durumun beraber seyrettiği inatçı benign patolojilerde oluşur. Benign plevral efüzyon; yangı, konjestif kalp yetmezliği, hepatik hidrotoraks veya kalp cerrahisi sonrası görülür. Tümör hücrelerinin plevral boşluğa göç etmesi nedeniyle kan ve lenf damarları tıkanarak plevral efüzyona sebep olmaktadır (Sonoda ve ark., 2015). Malign plevral efüzyonlu ve pnömotorakslı hastalarda, genellikle plevral sıvı drenajını takiben plöredezis uygulanır. Bununla birlikte, bazı benign efüzyonlarda da plöredezis gerekli olabilmektedir. Visseral ve parietal plevra arasında tam bir yaklaşma sağlamak, başarılı bir plöredezisi gerçekleştirmenin temel kuralıdır. Ancak malign plevral efüzyon varlığında visseral plevra çok kalın olabilir ve/veya akciğer parankimi çok sertleşebilir. Bu durum akciğerin reekspansiyonunu engelleyebilir (Rodriguez-Panadero, & Montes-Worboys, 2012). Malign plevral efüzyonun kontrolü için maliyeti uygun, en etkili yöntem göğüs drenajı ve kimyasal ilaçların intraplevral uygulanması ile yapılan plöredezis işlemidir (Yıldırım, 2003).

Plöredezis; mekanik, kimyasal, termal ve immunolojik olmak üzere birçok şekilde yapılabilir. Plöredezisin başarısı kullanılan yöntemin tüm plevral yüzeye

uygulanması ile doğru orantılıdır. Bu durum özellikle kimyasal sklerozan ilaçlarla yapılan plöredeziste önem arz eder (Can, & Altınok, 2015). Plöredezis, intraplevral adezyon oluşumunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Plevral boşluğa bir sklerozan ilaç enjekte edildiğinde, ortaya çıkan mezotelyal hasarlanma, submezotelyal bağ dokusunu ortaya çıkartır ve oluşan fibrin plevraya yapışır. Fibrinin plevral yüzeye sıkıca tutunması, lokal fibroblast göçü ve daha sonra da kollajen oluşumu, prokoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki denge ile şekillenir. Pıhtılaşmada artış veya fibrinolizde azalma, başarılı plöredezise neden olmaktadır (Çetin, Koçkaya, Atalay, & Akay, 2005).

Kimyasal plöredezis, yaklaşık yüz yıl önce gümüş nitrat uygulaması ile başlamıştır. Günümüze kadar yaklaşık 35 adet ilaç plöredezis amaçlı kullanılmıştır. İlk kez 1935 yılında Bethune tarafından pulmoner rezeksiyon sonrası plevral boşluğu ortadan kaldırmak için talk uygulaması denenmiştir. Bu uygulamadan sonra ucuz ve kolay bulunur olması nedeniyle plöredeziste talk kullanımı artmıştır. Ancak akut solunum stresi sendromu gibi yan etkileri nedeni ile alternatif ilaçlar da halen daha araştırılmaktadır. Bugün en sık kullanılan ilaçlar olarak talk başta olmak üzere, tetrasiklin türevleri ve bleomisin tercih edilmektedir. Ancak bunların hiçbirisi ideal plöredezis ilacı olarak düşünülmemektedir. Çünkü plöredeziste kullanılacak ideal kimyasal ilacın düşük maliyetli, kolay bulunabilir, kolay taşınabilir, kolay uygulanabilir ve kolay steril edilebilir olması gerekir. Ayrıca plevral enfeksiyona yol açmayan, ağrı oluşturmayan, mortaliteye neden olmayan, minimal ve kontrol edilebilir bir morbiditeye yol açan %100 etkili bir ilaç olması beklenir (Can, & Altınok, 2015).

Talk, klasik olarak en etkili sklerozan ilaç olarak kabul edilir (Fraticeili ve ark., 2002). Benign ya da malign hastalıklarda, inatçı pnömotoraks ve plevral efüzyonların tedavisinde talk kullanılır. Başarı oranı %80-90 arasındadır (Sonoda ve ark., 2015). Doğada magnezyum silikat tabakaları halinde ve sıklıkla asbest ile birlikte bulunur. İntraplevral kullanım için, asbest liflerinden arındırılmış preparatları mevcuttur. Bulamaç ve pudra formunda kullanılabilir. Diğer ilaçlara göre terapötik başarısızlık oranı daha düşüktür. Plöredezis için ideal ilaç kriterlerinin çoğunu karşılamaktadır (Can, & Altınok, 2015). Kanser hücrelerinde apoptozisi uyararak ve

endostatin ile anjiostatik dengeyi değiştirerek lokal bir antitümör etkisi gösterdiği de rapor edilmiştir (Sonoda ve ark., 2015).

Bleomisin, malign plevral efüzyonların tedavisinde yaygın şekilde kullanılan antineoplastik bir ajandır. Esas olarak talk ve tetrasiklin gibi bir kimyasal sklerozan etki meydana getirir. Her ne kadar verilen bleomisin'in %45'i sistematik olarak absorbe edilmekteyse de minimal düzeyde miyelosupresyona neden olduğu belirtilmiştir. Bleomisin etkili bir sklerozandır; tek uygulama sonrası elde edilen başarı oranı %58-85 arasında (ortalama %61) değişmektedir. Talk'tan daha üstün bir plöredezis ajanı olduğunu gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (Roberts, Neville, Berrisford, Antunes, & Ali, 2010).

Otolog kan ile plöredezis, toraks cerrahisinde kullanılan diğer tekniklerden biridir. Doğal travmatik hemotoraksın seyrinde olduğu gibi otolog kan ile yapılan plöredeziste de fibrinöz plörit oluşur. Otolog kan kullanılarak yapılan plöredezis ile ilgili deneysel çalışmalar literatürlerde sınırlıdır (Mitchem ve ark., 1999). Ratlarda yüksek doz otolog kan kullanarak plöredezis yapıldığı ve plevral adezyon oluşmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Özpolat, Gazyağcı, Gözübüyük, Ayva, & Atınkaya, 2010).

Plevra ve göğüs duvarının değerlendirilmesinde ilk başvuru olan tanısal yöntem toraks radyografisidir. Ucuz, hızlı ve hasta başında uygulanabilir olması öne çıkan avantajlarıdır. Ancak görüntülemenin uygun teknikte ve hastaya doğru pozisyon verilerek yapılması gerekmektedir. Toraks radyografisi plöredezis tanısı için spesifik değildir ama plevral kalınlaşma ve nodülariteyi gösterebilir (Özdemir, 2018).

Plevral boşluk veya diyafram anormallikleri olan hastaların solunum fonksiyonu dikkatle izlenmelidir. Plevral boşluk hastalığı olan hayvanlar genellikle restriktif solunum tipine sahiptir. Arteriyel kan gazı analizi; ventilasyon ve alveollerde gaz değişiminin etkinliği hakkındaki niteliksel bilgi veren en iyi ve güvenilir bir laboratuvar muayenesidir (Fossum, 2013).

Plevranın mezotelyal hücrelerinde, plöredezde akut enflamatuar reaksiyonun tetiklenmesinde rolü olan, başta interlökin-8 (IL-8) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere birçok inflamatuvar sitokin üretildiği bildirilmektedir (Acencio ve ark., 2007; Boylan ve ark., 1992). Ayrıca fibrinolitik aktivitenin

azaldığının bir göstergesi olan D-Dimer seviyesinde azalma da plöredezis için önemli bir belirteçtir (Yıldırım, 2003).

Yukarıdaki literatür bilgileri temelinde, sunulan tez çalışmasında; otolog kan, talk ve bleomisin ile plöredezis gerçekleştirilerek elde edilen laboratuvar (kan gazı ve moleküler olarak biyobelirteçlerin analizleri ile histopatolojik inceleme) ve radyolojik bulguların karşılaştırmalı değerlendirmesi ile veteriner ve tıp hekimliğindeki karşılaşılan inatçı plevral efüzyonlu olguların tedavisinde kullanılabilecek en etkin plöredezis ilacının belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Thorax Anatomisi

Birçok ilkel hayvanın aksine omurgalılar vücut organlarını içeren vücut boşluklarına sahiptirler. Omurgalıların çoğu bir vücut boşluğuna sahipken memelilerdeki diaphragma yapısı vücut boşluğunu thorax ve abdomen olarak ikiye ayırır. Thorax boşluğunda kalp ve akciğerler yer alır. Kalbin etrafında perikardiyal boşluk, akciğerlerin etrafında ise plevral boşluk (cavum pleura) bulunur (Lawson, 2011). Thorax, dorsalde sırt omurları (vertebra thoracicae), lateral duvarda costae ve ventralde ise sternumdan meydana gelir. Bu kemikler beraberinde bulunan ligamentler, kıkırdaklar ve eklemler ile thorax duvarının fonksiyonel bir yapı almasını sağlarlar. Evcil memelilerde thorax, yanlardan basık koni şeklindedir ve apex'i craniale, basis'i caudale dönüktür (König, & Liebich, 2013). Thorax boşluğu göğüs kafesinin içerisinde yer alır. Thorax'ın ön girişi apertura thoracis cranialis'ten başlar ve thorax boşluğunun çıkışı olan apertura thoracis caudalis ile sonlanır. Pectoral boşluk (cavum pectoris) ise göğüs boşluğunun diaphragma önünde kalan bölümüdür. Diaphragma'nın craniale doğru yaptığı bombeleşmenin sonucu olarak abdominal boşluğun cranial kısmı pars intrathoracica olarak isimlendirilir (Bahadır, & Yıldız, 2010; König, & Liebich, 2013).

**Costae (Kaburga kemiği):** Thorax'ın yan duvarını oluşturan kemer tarzında bükülmüş uzun kemiklerdir ve sayıları thoracal vertebra'ların iki katıdır. Kedi ve köpeklerde 13 çift costa bulunur (Aspinall, & Cappello, 2013). Bir costa; kemiksel yassı bir üst bölüm olan os costale ile kıkırdak yapısında yuvarlak bir alt bölüm olan cartilago costalis'ten oluşur. Her bir costa'nın thoracal omurlara dönük küre gibi yuvarlaklaşmış ucuna caput costae, sonrasında meydana gelen daralma bölgesine collum costae, bükülme noktasına angulus costae, angulus costae'dan sonraki yassı bölümüne ise corpus costae adı verilir (Bahadır, & Yıldız, 2010).

**Sternum (Döş kemiği):** Thorax'ın tabanını oluşturur. Sternebra ve intersternebral kıkırdaktan oluşan sekiz adet kemikten meydana gelir (Aspinall, &

Cappello, 2013). Sternum cranialden caudale doğru manubrium sterni, corpus sterni, processus xiphoideus isimli bölümlerden oluşur (Bahadır, & Yıldız, 2010).

**Diaphragma:** Thoracal ve abdominal boşlukları ayıran kubbe şeklinde, musculetendinöz yapıda bir kastır. Cavum abdominis'in büyük bir intrathoracal kısma sahip olmasını sağlayan ve konveks olan cranial yüzünün cavum thoracis'e doğru yaptığı çıkıntının en uç noktası cupula diaphragmatis olarak adlandırılır (König, & Liebich, 2013).

Thorax'ı örten kaslar yalnızca yapısal bir işlev göstermekle kalmaz, aynı zamanda solunum için de önem taşımaktadırlar. Thorax duvarının en derin kasları intercostal kaslardır. Musculus intercostalis externus'un lifleri her bir costa'nın caudal sınırından çıkar ve bir sonraki costa'nın cranial sınırına doğru caudoventral olarak ilerler. Bu kas solunum için oldukça önemlidir. Musculus intercostalis internus kasları ise özellikle ekspirasyonda işlev görür. Diğer inspiratorik kaslar; musculus scalenus, musculus serratus dorsalis cranialis, musculus levatores costarum ve diaphragma'dır. Diğer ekspiratorik kaslar ise musculus rectus abdominis, musculus obliquus abdominis externus, musculus obliquus abdominis internus, musculus transversus abdominis, musculus serratus dorsalis caudalis, musculus transversus costarum ve musculus iliocostalis'tir (Fossum, 2017).

Thorax boşluğu trachea, akciğerler, kalp, timus, özefagus, lenf düğümleri, damarlar ve sinirleri içerir. Thorax boşluğunu kısmen veya tamamen geçen yapılar aorta, vena cava cranialis ve caudalis, vena azygos ve hemiazygos damarları, torakal kanal ve daha küçük lenf damarları, özefagus, vagal, frenik ve sempatik sinirlerdir (Şekil 1) (Evans, & Lahunta, 2013).

### **2.1.1. Pleural Boşluk**

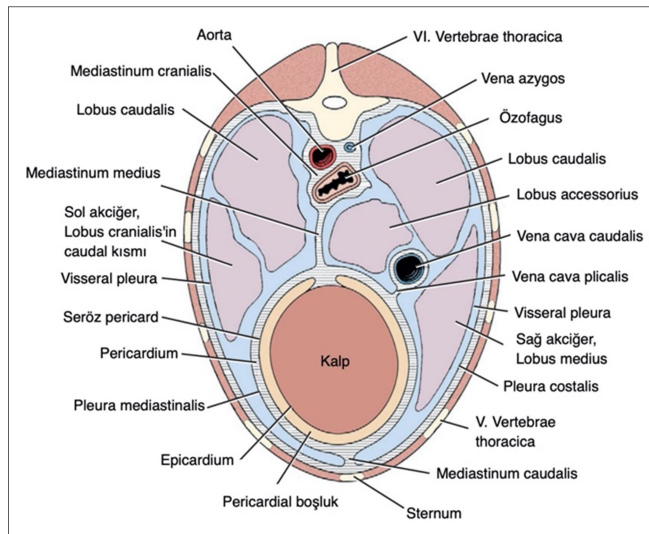
Pleura, akciğer loplari, thorax duvarı ve mediastinal boşluktaki yapıları örten seröz bir zarıdır. Pleura, pleural boşluklar olarak bilinen her iki hemitoraksta birer tane olmak üzere iki keseyi oluşturur (Evans, & Lahunta, 2013).

Thorax boşluğu, mediastinum ya da mediasten olarak bilinen çift plevra katmanı ile sağ ve sol pleural boşluklara ayrılır. Her pleural boşluk, tek bir seröz membran katmanı olan pleural membran ile kaplıdır. Bu katman, solunum sırasında hareket ederken pleural yüzeyler arasındaki sürtünmeyi azaltmak amacıyla az

miktarda seröz sıvı salgılar. Pleural boşluklardaki tüm yapılar plevral membran ile kaplıdır ve kapladığı yapıya göre adlandırılır (Şekil 1) (Aspinall, & Cappello, 2013).

**Parietal pleura:** Pleura costalis, pleura mediastinalis ve pleura diaphragmatica olmak üzere üçe ayrılır (Evans, & Lahunta, 2013; König, & Liebich, 2013). Thorax duvarlarının iç yüzeylerine yapışan kısım olan pleura costalis, costa'ların medial yüzeyine sıkıca yapışır ve ince yapıdadır. İntercostal kasların ve diğer yapıların iç yüzeylerini kaplayan pleura costalis daha kalın ancak bağlantısı daha gevşektir. Pleura mediastinalis, mediastinal boşluğun duvarını oluşturur ve cranial, dorsal, orta, ventral ve caudal olmak üzere beş bölüme ayrılır. Pleura diaphragmatica, diaphragma'nın pleura ile kaplı olan kısmıdır (Evans, & Lahunta, 2013).

**Visseral pleura:** Akciğerlerin yüzeylerini örtmektedir ve akciğer loblarının serbest kısımlarını sarar (Evans, & Lahunta, 2013; König, & Liebich, 2013). Histolojik olarak visseral pleura ince ve gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Dış yüzey özel skuamöz hücrelerden oluşmuş mezotelyum ile kaplıdır. Mezotelyal hücreler histolojik olarak epitelyal hücrelere benzer ancak bu hücreler mezodermin türevidirler. Hem mezenşimal (stromal) hem de epitelyal hücreler proteinleri açığa çıkarmaktadırlar. Mezotelyum, solunum sırasında parietal pleura ile visseral pleura arasındaki sürtünmeyi azaltmak için çalışan bir yağlı madde üretir. Visseral pleura'nın bağ dokusu ise pulmoner parankimden geçen pulmoner lobuler bağ dokusu ile bağlantılıdır (Jenning, & Premanandan, 2017).



**Şekil 1.** Cavum thoracis'in şematik transversal kesitinde thoracal organların ve pleura'nın görünümü (Evans, & Lahunta, 2013).

Cavum thoracis; recessus mediastini, recessus costodiaphragmaticus ve cupula pleura isimli küçük cep ve boşlukları oluşturur. Recessus mediastini, cranialde pericardium, caudalde diaphragma, sağda vena cava caudalis ve mezenterium ve solda mediastinum ile sınırlıdır. Recessus costodiaphragmaticus, pleura costalis ve pleura diaphragmatica arasındaki sınırdadır. Bu boşluk inspirasyon esnasında akciğerler tarafından doldurulur. Sağ ve sol taraftan gelen her iki pleuranın cranial tarafında var olan kubbe şeklindeki çıkıntısı cupula pleura'dır. Cupula pleura; carnivora ve ruminantlarda apertura thoracis cranialis'ten 1-2 parmak dışarı taşmaktadır (König, & Liebich, 2013).

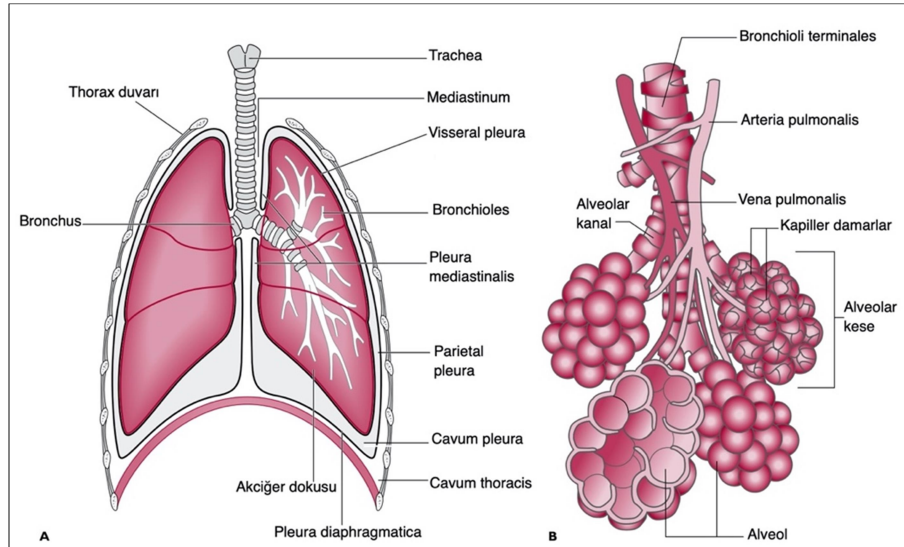
**Mediastinum:** Pleura mediastinalis'in sağ ve sol yaprakları arasında kalan boşluktur ve mediastinum craniale, mediastinum medium ve mediastinum caudale olmak üzere üç bölümden oluşur (König, & Liebich, 2013). Mediastinum craniale kalbin cranial'inde uzanan trachea, özefagus, timus, sternal ve cranial mediastinal lenf yumruları ile birçok damar ve sinirleri içerir. Dorsalden musculus longus colli kasına, ventralden de sternuma yapışıktır. Mediastinum medium, kalbin bulunduğu bölümdür. Burada pleura mediastinalis, fibröz perikard ile birleşmiştir ve pleural boşluğu perikard boşluğundan ayırır (Evans, & Lahunta, 2013). Ayrıca mediastinum medium, kalbin basisindeki büyük kan damarlarını, ductus thoracicus, özefagus ve trachea'yı da kapsar. Mediastinum caudale ise kalp ve diaphragma arasında bulunur ve aorta diaphragma'ya doğru mediastinum caudale'nin dorsal bölümü içinde seyreder (König, & Liebich, 2013).

### 2.1.2. Akciğerler (Pulmones)

Akciğer (pulmo), atmosferdeki oksijen ile kandaki karbondioksitin yer değiştirdiği organdır (Evans, & Lahunta, 2013; Jennings, & Premanandan, 2017;). Diaphragma, caudale doğru kasılarak pleural boşluğu genişletir ve intercostal kaslar da costaları craniale doğru çeker ve böylece thorax boşluğunun boyutu artar. Oluşan negatif basınç nedeniyle de hava akciğerlere doğru yönelir. Diaphragma'nın caudal kısmındaki abdominal kaslar havanın akciğerlerden atılmasına yardımcı olur (Evans, & Lahunta, 2013). Akciğerler bronşlar, kan damarları, parankim ve bağ dokudan oluşur. Bunların hepsi visseral (pulmoner) pleura içerisinde yer alır (Aspinall, & Cappello, 2013).

**Trachea:** Laryngeal kıkırdakların caudal'ine bağlı ve daima lümeni açık olan boru şeklinde bir organdır. Hava, larynx'ten trachea'ya doğru girer. Boynun ventralinde yani özefagus'un altında ve biraz sağdan thorax girişine doğru yönelir. Thorax'ta mediastinum içine girer ve kalbin üzerinde yer alan bifurcatio ile iki kola ayrılır. Trachea lümeni bir dizi C şeklinde olan hiyalin kıkırdak halkaları ile açık tutulur. Trachea öksürük refleksi ile aşırı mukus ve toz parçacıklarının solunum sisteminden atılmasını sağlar (Şekil 2) (Aspinall, & Cappello, 2013).

**Arbor bronchialis (bronş ağacı, hava yolları):** Bronşlar akciğerlerin içerisinde ikiye-üçe dallanarak daha küçük çaplı borucuklara bölünür ve böylece bronş ağacı oluşur. Bronş ağacı bifurcatio trachea'dan ayrılan bronchus principalis dexter ve sinister ile başlar. Her bir bronchus principalis, akciğerlerin farklı loblarına giden ve gittiği lobla aynı adı alan bronchus lobaris'lere ayrılır. Bronchus lobaris de lob içerisinde bronchi segmentales'e bölünür. Bronchi segmentales'den ayrılan borucuklar bronchioli'yi ve bronchioli'ler de bronchioli terminales'i oluşturur. Bunlar da az sayıda alveol hücresi bulunduran bronchioli respiratorii'yi meydana getirerek bronchioli respiratorii'ye dallanırlar. Daha sonra ductus alveolaris adlı kanallara ayrılarak devam eder ve bu kanallar sacculi alveolares'e açılarak sonlanır. Bronchioli respiratorii, ductus alveolaris, saccus alveolaris ve alveoli pulmonis, kan ile hava arasındaki gaz değişiminin meydana geldiği yerdir (Şekil 2) (Evans, & Lahunta 2013; König, & Liebich, 2013).



**Şekil 2.** Cavum thoracis ve akciğerler. **A.** Pleural membranlar. **B.** Hava yolu terminali (Aspinall, & Cappello, 2013).

Sağ akciğer (pulmo dexter) ve sol akciğer (pulmo sinister) bağ dokudan oluşur ve mediastinumun her iki tarafındaki pleural boşlukta bulunur. Akciğerler thorax'ın büyük bir kısmını doldururlar ve diaphragma ile abdominal boşlukta ayrılırlar (Evans, & Lahunta 2013; König, & Liebich, 2013; Lawson, 2013). Bronchus principalis dexter ve sinister ile trachea'ya, arteria ve vena pulmonalis ile de kalbe bağlanırlar (Bahadır, & Yıldız, 2010). Esnek, hava dolu, süngerimsi yumuşak bir organ olan akciğer, içerdiği kan miktarına bağlı olarak hayvanlarda soluk pembeden turuncuya kadar değişen renktedir. Kanla dolu olduğunda rengi koyu kırmızı olmaktadır. Her bir akciğerin, diaphragma'ya temas eden facies diaphragmatica'sı, mediastinum'a dönük olan facies mediastinalis'i ve thorax duvarına bakan konveks bir facia costalis'i bulunur. Bu facies'ler birleşerek margo dorsalis ve margo ventralis isimli kenarları meydana getirirler (König, & Liebich, 2013). Akciğerler, derin fissurlar ile loplara ayrılırlar. Sol akciğerin (pulmo sinister) 3, sağ akciğerin (pulmo dexter) ise 4 lobu bulunur (Aspinall, & Cappello, 2013).

**Pulmo dexter:** Her zaman biraz daha büyük olmakla birlikte cranial, orta ve caudal loblara ve lobus accessorius'a sahiptir (Dyce, Sack, & Wensing, 2010; Fossum, 2017). Lobus accessorius küçüktür ve caudal lobun medial yüzünde yer alır (Aspinall, & Cappello, 2013).

**Pulmo sinister:** Sadece cranial ve caudal olarak ayrılır (Dyce ve ark., 2010). Cranial lob ise pars cranialis ve pars caudalis olmak üzere iki loba sahiptir (Evans, & Lahunta, 2013).

**Arteria pulmonalis:** Kalbin sağ ventrikülünden akciğerlere kirli kanı getiren damardır. Truncus pulmonalis ve onun dalları olan arteria pulmonalis'ler, sadece venöz kanı taşırlar ve bu damarlar akciğer içerisinde bronş ağacına uygun dallanarak alveollere ve onların etrafını kuşatan kılcal damar ağlarına ulaşırlar (Evans, & Lahunta 2013; König, & Liebich, 2013).

**Vena pulmonalis:** Akciğerlerde oksijenlenmiş kanı kalbin sol atriumuna geri getirir. Vena pulmonalis'in dalları bronş ağacıyla tam bir uyum göstermeyip bazen farklı seyreder (Evans, & Lahunta 2013; König, & Liebich, 2013).

**Pulmoner lenf düğümleri:** Her akciğerin loblarındaki afferent lenf damarları, önce ilgili taraftaki ve sonrasında ortada bulunan tracheobronchial lenf

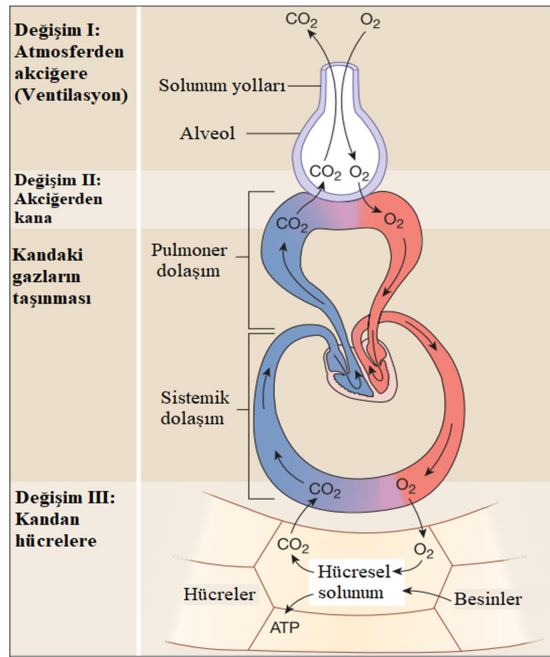
düğümüne geçer. Lenf, bu bölgelerden bir cranial mediastinal lenf düğümü aracılığı ile boşaltılır (Dyce ve ark., 2010; Evans, & Lahunta, 2013).

Bağ dokusunun esnekliği akciğer kapasitesini doğrudan etkiler, ekspirasyonu azaltırken inspirasyonu artırır. Doğal olarak yaşlanma ile birlikte ya da patoloji varlığında akciğer esnekliği azalır ve solunum verimliliği düşer. Şiddetli solunum problemi olan hayvanlarda ekspirasyon zorlaştığı için karın kasları solunuma yardımcı olur (König, & Liebich, 2013).

## **2.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi**

Hayvan vücudunda meydana gelen her çeşit enerji, karbon bileşiklerinin oksidasyon ürünüdür ve besin maddeleri okside olduğunda son ürün olarak CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O oluşur. Enerji için moleküler olarak oksijene ihtiyaç vardır ve canlıların aralıksız olarak oksijen alması ve karbondioksit vermesi gerekir. Anaerobik bakteriler, oksijensiz ortamda yaşayabilir ancak diğer canlılar yaşamak için her zaman oksijene ihtiyaç duyar (Noyan, 2010). Oksijen vücudun her hücresine ulaşmak zorundadır ve bu nedenle solunum ve dolaşım sistemler bulunur (Akers, & Denbow, 2008). Solunum sistemi; gaz değişimi, kanın pH'sının düzenlenmesi, koku alma, alınan havanın filtrasyonu, ses oluşumu ve hava ile bir miktar su ve ısının dışarı atılmasını sağlar. Solunum sisteminin en önemli işlevi oksijen alımı ve karbondioksitin vücuttan atılmasıdır (Akers, & Denbow, 2008; Fox, 2011).

Hücresel solunum; Adenozin trifosfat (ATP) formunda karbondioksit, su ve enerji için oksijenin organik moleküller ile reaksiyonunu ifade eder. Dış solunum ise gazların hücreler ve çevre arasındaki hareket ile meydana gelir (Şekil 3). Dış solunum, dolaşım ve solunum sistemleri arasında koordinasyonu gerektirir (Johnson, Ober, Garrison, & Silverthorn, 2013). Solunum sistemi, ventilasyon ve gaz değişimiyle ilgili yapılardan oluşur. Alt ve üst solunum yolları olmak üzere ikiye ayrılır. Üst solunum yolu ağız, burun boşluğu, farinks ve larinksten; alt solunum yolu ise trakea, ana bronş, bronşöller ve akciğerlerden meydana gelir (Akers, & Denbow, 2008; Johnson ve ark., 2013).



**Şekil 3.** Solunum ve dolaşım sistemleri; oksijen ve karbondioksitin atmosfer ve hücreler arasında taşınması (Johnson ve ark., 2013).

Solunum sisteminin hava geçişleri iki fonksiyonel bölgeye ayrılır. Bunlardan *solunum bölgesi*; gaz değişiminin meydana geldiği bölgedir ve solunumun gerçekleştiği bronşiyoller ve terminal alveolar keseleri içerir. *İletim bölgesi* ise solunum bölgesine ulaşmadan önce havanın geçtiği tüm anatomik yapıları içerir. Özetle ileti bölgesi; ağız, burun, larinks, farinks, trakea, ana bronş ve bronşiollerden terminal bronşiyollere kadarki tüm ardışık yapılardan oluşur (Fox, 2011).

### 2.2.1. Pulmoner Ventilasyon

Solunum veya pulmoner ventilasyon olarak da adlandırılabilen nefes alma; kaslar tarafından yürütülen koordineli bir dizi eylemle sağlanır. Bu durum toraks hacminde bir genişleme ve azalma sağlar. Akciğerler, plevral membranlar tarafından sağ ve sola bölünen ve toraks boşluğu içerisinde asılı duran organlardır. Plevral tamamen kapalı oldukları için hacmindeki herhangi bir artış negatif basınca neden olur ve böylece hava akciğer dokusu içerisine girer. Tersine, plevral boşluğun hacmi azalır, basınçtaki artış havayı dışarıya atar. Ekspirasyon ve inspirasyon bu şekilde meydana gelir (Aspinall, & Cappello, 2013). Toraks boşluğunun dikey olarak genişlemesi ve daralması diyaframın aşağı ve yukarı hareketi ile olur. Toraks



boşluğunun çapının artması ve azalması ise kostaların yukarı ve aşağı hareketiyledir (Guyton, & Hall, 2013).

Havanın akciğerlere girip çıkması, akciğer hacmindeki değişikliklerin bir sonucudur. Pulmoner ventilasyon; akciğer kompliyansı, elastikiyeti ve yüzey gerilimi olmak üzere akciğerlerin tüm fiziksel özelliklerinden etkilenir. Havanın iletken bölgedeki hareketi, hava yollarının iki ucu arasındaki basınç farkının bir sonucudur. Solunum sistemindeki basınç farklılıkları, akciğer hacmindeki değişikliklerden kaynaklanır. Akciğerlerin kompliyansı, elastikiyeti ve yüzey gerilimi akciğer hacmini etkileyen fiziksel özelliklerdir (Fox, 2011).

Pulmoner ventilasyon; inspirasyon ve ekspirasyon olmak üzere iki aşamadan oluşur. Pulmoner ventilasyon, toraks ve akciğer hacminin dönüşümlü olarak artıp azalması ile meydana gelir (Colville, & Bassert, 2016).

**İnspirasyon:** Akciğerlere hava girme işlemidir. İnspirasyonda inspiratuar kaslar ile göğüs boşluğunun hacmi artar (Colville, & Bassert, 2016; Fox, 2011; Noyan, 2010). Akciğerler genişlemeyi pasif olarak takip eder ve hava solunum yollarından içeri girer. Ana inspiratuar kaslar, diyafram ve eksternal interkostal kaslardır. Diyafram kasıldığında kubbe şeklini alır ve dışbükey yüzeyi cranial olarak toraks içine doğru yönelir. Kubbe şekli düzleştiğinde toraks boşluğu genişler. Eksternal interkostal kasların kas lifleri eğik olarak yönelir. Kas lifleri kasıldığında kostalar yukarı ve ileri yöne dönerek toraks boşluğunun boyutu artar. Kostaların yukarı doğru kalkmasına toraksa bağlanan olan omuz, boyun ve bazı göğüs kasları yardımcı olur (Colville, & Bassert, 2016; Fox, 2011). Toraks boşluğunun hacmi arttığında plevral boşluktaki basınç düşer, akciğerler dışa doğru genişler ve hava trakeadan akciğerlere doğru yönelir (Aspinall, & Cappello, 2013). İnspirasyon aktif bir süreçtir ve inspiratorik kasların kasılması ile intratorakal hacim artırılır. İnspirasyon sonunda akciğerlerin geri çekilmesi ile toraks ekspirasyon pozisyonuna doğru çekilmeye başlar (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, 2012).

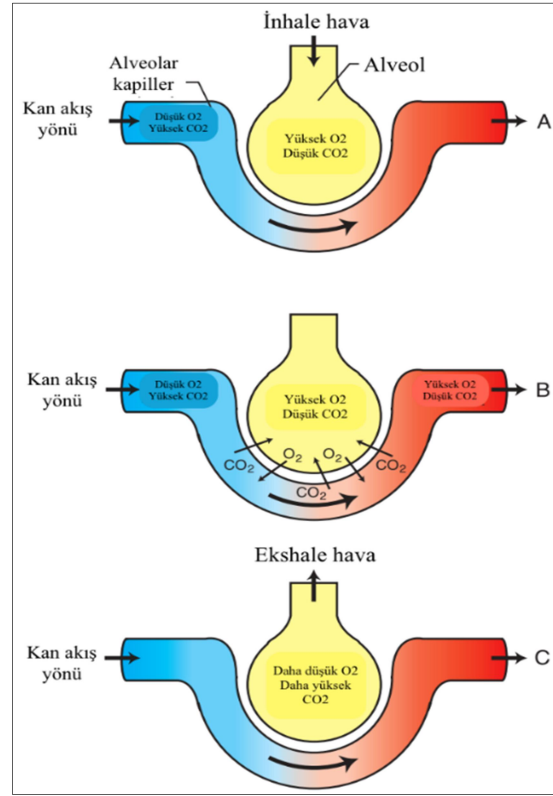
**Ekspirasyon:** Havanın akciğerlerden dışarı itilme sürecidir ve bu eylem pasif olarak meydana gelir (Colville, & Bassert, 2016; Fox, 2011; Noyan, 2010). Burada asıl olan toraks boşluğunun boyutunun azaltılması ile akciğerlerin sıkıştırılarak solunum yollarından havanın dışarı doğru itilmesidir. Ekspiratuar kaslar; internal interkostal kaslar ve abdominal kaslardır. İnternal interkostal kasların lifleri eksternal

interkostal kaslara dik açıda uzanır. İnternal interkostal kaslar kasıldığında, kostaları geriye doğru döner ve toraksın boyutu azalarak hava akciğerlerden dışarı doğru itilir. Abdominal kaslar kasıldığında ise abdominal organlar diyaframın caudal yüzeyine doğru itilir (Colville, & Bassert, 2016). Böylelikle diyafram gevşer ve kubbe şeklini alır. Eksternal interkostal kaslar ve kostalar ventrale doğru eğimlenir. Toraks boşluğunun hacmi azalır, plevral boşluktaki basınç artar, akciğerler çöker ve hava trakeadan dışarı itilir (Aspinall, & Cappello, 2013; Colville, & Bassert, 2016). Yerçekimi nedeniyle kostalar aşağı doğru çekilebilmesi kolaylaştığı için ekspirasyon genellikle inspirasyon kadar fazla güç gerektirmez (Colville, & Bassert, 2016).

### **2.2.2. Solunumun Kontrolü**

Vücuttaki dokulara oksijen gelmesi ve dokulardan karbondioksitin atılması için canlılarda karmaşık yapıda olan solunum sistemi gelişmiştir. Solunum merkezleri arka beynin pons ve medulla bölgesinde inspirasyon ve ekspirasyon merkezi olarak yer alır. Ekspirasyonu kontrol eden kısım pnömotaksik ve apnöstik merkezleri, inspirasyonu kontrol eden kısım ise inspiratuar merkezi oluşturur. İspiratuar merkezden gelen impulslar; frenik sinir yoluyla diyaframa, interkostal sinirler yoluyla ise de interkostal kaslara gider ve inspirasyonu meydana getirir. Ekspirasyon pasif bir işlem olduğu için ekspirasyon merkezlerinden gelen impulslar ancak ekspirasyona yardımcı olur. Bu merkezler birbirlerini engelleyerek çalışırlar ve solunumun temel ritminden sorumludurlar (Aspinall, & Capello, 2013; Colville, & Bassert, 2016; Lawson, 2011).

Solunum esnasında hava akciğerlere uygun bir hızda girmeli ve alınan hava vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli hacimde olmalıdır. Akciğerlere temiz hava girdikten sonra, oksijen dolaşım sistemine taşınmalı, karbondioksit ise dolaşımdan çıkarılmalıdır. Bu süreç hayvan yaşadığı sürece tekrarlanmalıdır (Şekil 4) (Colville, & Bassert, 2016).



**Şekil 4.** Alveollerdeki gaz değişimi. **A.** İnhale hava, yüksek seviyede oksijen ve düşük düzeyde karbondioksit içerir. Alveoler kapillerlere giren kan düşük seviyede oksijen ve yüksek seviyede karbondioksit içerir. **B.** Gaz değişimi: Oksijen seviyesinin yüksek olduğu alveollerden havadan, oksijen seviyesinin düşük olduğu alveoler kapillerlere doğrudur. Karbondioksit, alveoler kapillerlerden havaya geçer. **C.** Ekspirasyon: Solunan hava, atmosferde mevcut olandan daha az oksijen ve daha fazla karbondioksit içerir ve bir sonraki solunumda yine taze oksijen alveollere alınır (Colville, & Bassert, 2016).

Vücudun solunumunu kontrol eden iki sistem vardır. Bunlar; rutin inspirasyon ve ekspirasyon limitlerini ayarlayan *mekanik* ve kandaki belirli maddelerin seviyelerini izleyen ve denge değiştiğinde solunumdaki ayarlamaları yönlendiren *kimyasal* sistemlerdir (Colville, & Bassert, 2016).

**Mekanik kontrol sistemi:** Akciğerlerde inspirasyon ve ekspirasyon sınırlarını belirleyen gerilme reseptörleri aracılığı ile çalışan sistemdir. Akciğerler inspirasyon sırasında şiştiğinde, solunum merkezine impulslar gider ve akciğerlerin hava dolu olduğunu belirtir. Solunum merkezi ise inspirasyonu önleyerek ekspirasyon meydana getirecek kas kasılmalarını başlatmak için kaslara sinir uyarıları gönderir. Akciğerlerde ekspirasyon sağlandıktan sonra solunum merkezine başka bir sinir uyarı gider ve bu da akciğerlerin yeterince boş olduğunu gösterir. Solunum merkezi, ekspirasyonu durdurmak ve inspirasyon sürecini tekrar başlatmak için tekrar uygun sinir uyarılarını ilgili kaslara gönderir ve solunum işleminde bazı

değişiklikler gerekli olmadıkça bu süreç kendini sürekli tekrar eder (Colville, & Bassert, 2016).

**Kimyasal kontrol sistemi:** Kan damarlarındaki ve beyin sapındaki kimyasal reseptörler, kanın fiziksel ve kimyasal özelliklerini sürekli olarak izler. Solunum işleminin kontrolünde üç faktör önemlidir. Bunlar; arteriyel kanın CO<sub>2</sub> içeriği, pH düzeyi ve O<sub>2</sub> içeriğidir. Bunlardan herhangi biri önceden belirlenmiş sınırların dışında değişiklik gösterirse, kimyasal kontrol sistemi bu hatalı seviyeyi normale getirmek için solunum merkezine sinyal gönderir. Kandaki CO<sub>2</sub> seviyesi ve kanın pH'sı birbiri ile bağlantılıdır. Kimyasal kontrol sistemi, kandaki CO<sub>2</sub> seviyesinde artış ve kanın pH'sında azalma tespit ederse, solunum hızını ve derinliğini ayarlamak için (akciğerlerden daha fazla CO<sub>2</sub> atmak) solunum merkezine sinyal gönderir. Kan O<sub>2</sub> düzeyindeki değişikliklerin etkisi CO<sub>2</sub> kadar net değildir. Kan O<sub>2</sub> seviyesinde hafif bir azalma meydana gelirse (hipoksi), kimyasal kontrol sistemi solunum hızını ve derinliğini arttırmak için solunum merkezine sinyal gönderir ve böylece daha fazla O<sub>2</sub> alınır. Kan O<sub>2</sub> seviyesi kritik düzeye inerse, solunum merkezinin nöronları hipoksiden dolayı deprese olur ve solunum kaslarına yeterli sinir impulsu gidemez. Bu durum nefes almanın azalmasına veya tamamen durmasına neden olur. Özetle, mekanik kontrol sistemi solunum hızı ve derinliği belirlerken, kimyasal kontrol sistemi homeostaz için gereken düzenlemeleri yapar (Colville, & Bassert, 2016).

### 2.2.3. Solunum Basınçları

Akciğerler ve toraks duvarı elastik yapılardır ve intraplevral boşlukta az miktarda sıvı vardır. Akciğerler toraks duvarından kolayca kaymaktadır. Ancak iki nemli cam parçasının birbiri üzerinde kaydığı ama ayrılmak için direndiği gibi akciğerler de toraks duvarından çekilmek için direnç gösterirler (Barret ve ark., 2012). Nefes alma, kas kontraksiyonu gerektiren aktif bir süreçtir. Hava, basınç farklılıkları sayesinde akciğerlere aktarılır. Solunum sisteminde, toraks ve diyafram kasları pompa işlevi görür. Bu kaslar kasıldığında akciğerler genişler ve intraplevral sıvı tarafından akciğerler toraksın içinde asılı durur (Johnson ve ark., 2013).

**İntrapulmoner basınç (alveol basıncı):** Akciğerlerin içinde yer alan basınçtır. Solunum sistemi dış ortamla ilişkili olduğu için toraks istirahat halinde iken intrapulmoner basınç atmosfer basıncına eşittir. İspirasyon esnasında

akciğerlerin genişlemesi, havanın içeri girmesinden daha hızlı olduğu için intrapulmoner basınç negatif yani atmosfer basıncından daha az olur. Ekspirasyonda ise akciğerlerin küçülmesi havanın çıkışından daha hızlı olduğu için intrapulmoner basınç atmosfer basıncının biraz üstüne çıkar (Guyton, & Hall, 2013; Noyan, 2010).

**İntraplevral (intratorasik) basınç:** Parietal ve visseral plevra zarlarının arasında kalan plevral boşluktaki ve mediastinumdaki basıncı ifade eder. Mediastinal organlar bu basıncın etkisi altındadır ve bu basınç negatiftir (atmosfer basıncından az). Akciğerler göğüs kafesinden küçüktür ve ancak atmosferik basınç ile şişerek toraks boşluğunu doldururlar. Fakat esnek oldukları için daima büzülme eğilimindedirler. Atmosfer basıncına karşı gelen bu esneklik intraplevral basıncı meydana getirir (Noyan, 2010).

Visseral ve parietal plevraller iki ıslak cam parçası gibi birbirine yapışır ve aralarındaki intraplevral boşluk, parietal plevra tarafından salgılanan ince bir sıvı tabakasını içerir. Bu sıvı diğer organlardaki intersitisyel sıvı gibidir. Parietal plevradaki kılcal damarlardan sızıntı olarak oluşur ve lenfatik kılcal damarlar tarafından geri alınır. İntraplevral sıvının işlevi, solunum sırasında akciğerlerin toraks kafesinde kayabilmesini sağlamaktır (Fox, 2011; Johnson ve ark., 2013).

İnspirasyon sırasında hava akciğerlere girer, çünkü atmosferik basınç intrapulmoner basınçtan daha büyüktür. Atmosferik basınç genel olarak değişmediğinden, inspirasyona neden olmak için intrapulmoner basınç atmosfer basıncının altına düşmelidir. Atmosferin altındaki bu basınca *subatmosferik basınç* veya *negatif basınç* denir. Normal inspirasyon sırasında intrapulmoner basınç, atmosferik basıncın 3 mmHg altına düşebilir. Bu, negatif basıncın -3 mmHg olduğunu gösterir. Bu durumun aksine ekspirasyonda intrapulmoner basınç atmosferik basınçtan daha yüksektir. Normal ekspirasyon sırasında intrapulmoner basınç, atmosferik basınçtan +3 mmHg yükselir. Akciğerlerin elastik gerginliği ve toraks duvarının zıt yönde çekmesi ile bu iki yapı arasında intraplevral boşlukta negatif bir basınç meydana gelir. *İntraplevral basınç* olarak adlandırılan bu basınç inspirasyon ve ekspirasyon sırasında *intrapulmoner basınçtan* daha düşüktür (Fox, 2011). Bu nedenle akciğer duvarında intrapulmoner basınç ile intraplevral basınç arasında basınç farkı vardır. Bu basınç farkı ise *transpulmoner* ya da *transmural basınç* olarak adlandırılır (Fox, 2011; Guyton, & Hall, 2013). Akciğerlerde

gerikaçma basıncı olarak da adlandırılan bu basınç solunumun her evresinde akciğerleri kollapsa yönlendiren akciğerlerdeki elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür (Guyton, & Hall, 2013).

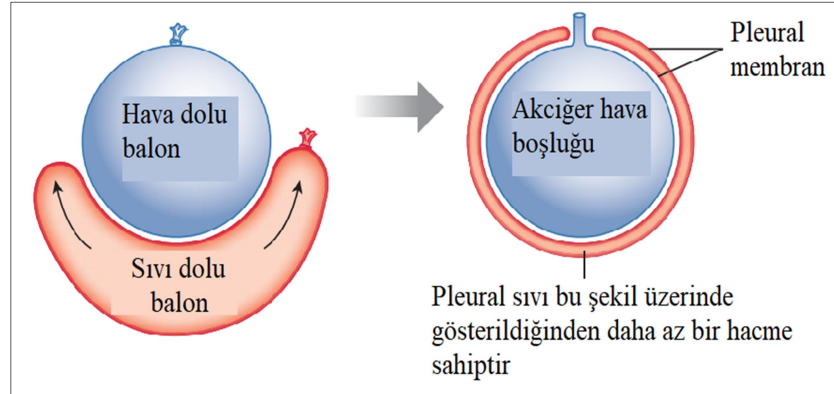
Torakstaki negatif basınç, kanın kalbe geri dönmesine yardımcı olur. Cranial vena kava, caudal vena kava ve pulmoner damarlar gibi kanın mediastinum içindeki büyük damarlara çekilmesi negatif basınç ile kolaylaşır. Negatif intraplevral (intratorakal) basınç, kanı bu büyük damarlara çekmeye yardımcı olur, yani kan kalbin sağ ve sol atriyumuna boşaltılması kolaylaşır (Colville, & Bassert, 2016).

#### **2.2.4. Plevral Sıvı**

Plevra, parietal ve visseral iki yaprağa sahip, bu yaprakların hilusta birleştiği ve distalde pulmoner ligament olarak plikasyon oluşturduğu bir zardır. Sağlıklı plevranın iki yaprağı arasında plevral sıvı ile dolu kılcal bir boşluk (plevral boşluk) bulunur (Kiefer, 2017). Plevral boşluk, 4-7 haftalık embriyolojik gelişim sırasında oluşur, splanknoplevra ve somatoplevra ile kaplıdır. Visseral ve pariyetal plevranın bu embriyonik bileşenleri farklı anatomik özellikleri geliştirir. Plevral boşluğa bakan süperfisiyal mezotelyal hücre ve altında bulunan bağ dokusu tabakası olmak üzere her iki plevranın iki tabakası bulunur. Plevral membranların işlevleri ile plevral sıvının lokal inflamatuvar yanıtı ve onarımı arasında bir ilişki vardır (Charalampidis ve ark., 2014). Mezotel, kemotaktik ve fagositik aktivite için farklı araçlar ve faktörler üretebilen yüksek metabolizmalı bir dokudur. Mezotelyal hücreler sadece inflamatuvar süreçlerde aktif rol oynamakla kalmazlar aynı zamanda kolajen tip I, II ve IV'ü sentezledikleri için doku onarımına da katılırlar. Fizyolojik olarak plevral hücre yüzeylerinde sitokinler IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8 ve lökotrien-B4 (LTB-4) üreten mononükleer fagositler bulunur (Kiefer, 2017).

Plevral sıvı; akciğer intersitisyumu, plevral kılcal damarlar ve toraks duvarı lenf damarları tarafından üretilebilir. Ancak fizyolojik olarak plevral sıvı parietal plevranın kılcal yumağından elde edilir. Plevral sıvının kalitesi ve miktarı, plevral boşluğun fizyolojik ve patofizyolojik durumunu yansıtır (Kiefer, 2017). Plevral sıvı miktarı gerekenin üzerine çıktığında, fazla sıvı plevral boşluktan mediastinuma, diyaframın üst yüzeyine ve parietal plevranın yan yüzeylerine açılan lenfatik damarlarla uzaklaştırılır. Bu nedenle plevral boşluk “potansiyel boşluk” olarak

adlandırılır. Çünkü plevral boşluk normalde belirgin bir boşluk oluşturmayacak kadar dardır (Şekil 5) (Guyton, & Hall, 2013).



Şekil 5. Plevral boşluk, hava dolu bir balonu çevreleyen sıvı dolu bir balona benzer şekilde akciğeri çevreleyen bir çift zar oluşturmaktadır (Johnson ve ark., 2013).

**Plevral efüzyon:** Dokularda görülen ödem sıvısına karşılık gelmektedir ve plevral boşluğun ödemi olarak da adlandırılır (Guyton, & Hall, 2013). Parietal plevra kılcal damarlarından plevral boşluğa doğru bir basınç farkı bulunur. Visseral plevra kılcal damarlarında daha düşük olan basınç, plevral boşluktan daha ziyade pulmoner damarlara doğru bir yönelişe yol açar. Plevral boşluk ile lenfatik sistem arasındaki bağlantı nedeniyle plevral efüzyon meydana gelmez. Parietal plevradaki lenfatikler, plevral sıvıyı plevral boşluktan toraks duvarına doğru boşaltır. Sıvı üretimi, sıvı emilimini aştığında ise plevral efüzyon meydana gelir (Kiefer, 2017).

Efüzyonun nedenleri;

- Plevra boşlukta lenf drenajının engellenmiş olması,
- Kalp yetmezliğinin, aşırı yüksek periferik ve pulmoner kapiller basınca neden olarak plevral boşluğa aşırı miktarda sıvının sızmasına neden olması,
- Plazma kolloid ozmotik basıncının çok azalması ve böylece plevral boşluğa aşırı sıvı sızması,
- Enfeksiyon veya plevral boşluk yüzeylerinin diğer nedenlerle inflamasyonunun kapillar zar hasarına yol açarak hem plazma proteinlerinin hem de sıvının hızla boşluğa dolmasına neden olmasıdır (Guyton, & Hall, 2013).

### 2.2.5. Akciğer Kompliyansı, Akciğer Esnekliği ve Yüzey Gerilimi

İnspirasyonun oluşması için akciğerler gerildiğinde genişleyebilmelidir ve akciğerler yüksek kompliyansa sahip olmalıdırlar. Ekspirasyonun gerçekleşmesi için,

bu gerilim sona erdiğinde akciğerlerin küçülmesi gerekir ve bunun için de akciğerlerin esnek yapıda olmaları gerekir. Küçülme eğilimi için de alveoller içindeki yüzey gerilimi kuvvetleri yardımcı olur (Fox, 2011).

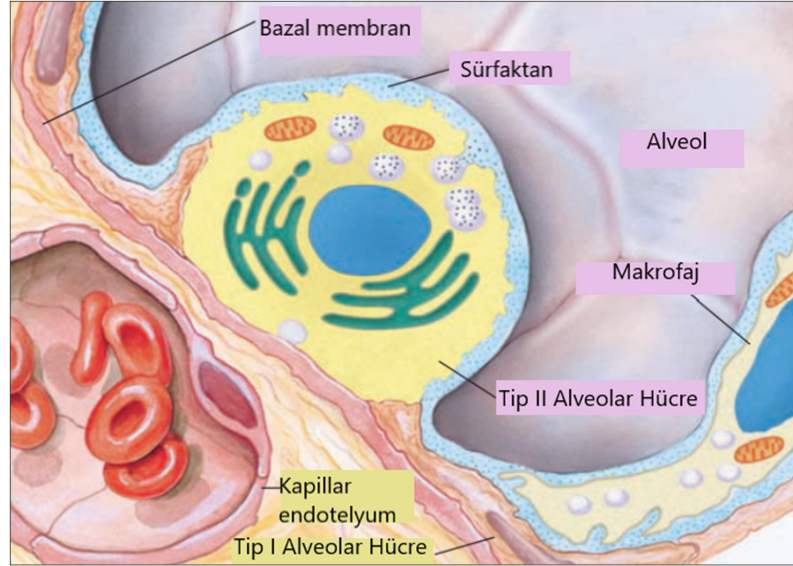
Akciğerler, oyuncak bir balondan yüz kat daha fazla gerilebilir. Gerilme için kullanılan bir başka terim ise akciğerlerin basınç altında genişleme kolaylığını ifade eden *kompliyans*'tır (Fox, 2011; Johnson ve ark., 2013). Akciğer kompliyansı, transpulmoner basınçtaki değişiklik başına akciğer hacmindeki değişiklik olarak tanımlanabilir (Fox, 2011; Guyton, & Hall, 2013). Diğer bir deyişle, belirli bir transpulmoner basınç, akciğerlerin kompliyansına bağlı olarak daha fazla veya daha az genişlemeye neden olur. Akciğerler kompliyansı, gerilmeye direnç oluşturan faktörlerle azalır. Örneğin; pulmoner fibrözis adı verilen hastalıkta akciğer dokusu bağ doku infiltrasyonuna uğrar ve böylece akciğer kompliyansı azalır (Fox, 2011).

*Esneklik* terimi, bir yapının gerildikten ya da şiştikten sonra başlangıç boyutuna dönme eğilimini ifade eder. Yüksek elastin protein içeriği nedeni ile akciğerler çok esnek yapıdadır ve gerilmeye karşı dirençlidir. Akciğerler normalde toraks duvarına yapışır ve bu nedenle her zaman esnek gerilme durumundadır. Bu gerilim, inspirasyon sırasında artar ve ekspirasyon sırasında elastik gerikaçma ile azalır (Fox, 2011).

Akciğerlerin kompliyansını etkileyen önemli bir faktör, alveollerdeki sıvı tabakanın *yüzey gerilimi*'dir (Barret ve ark., 2012). Akciğerler, normal olarak alveolar yüzeyde ince bir filmi oluşturan iki antagonist sıvıyı hem salgılar hem de emer. Sıvı emilimi (osmoz yolu ile)  $Na^+$ 'nin aktif taşınması ile meydana gelirken, sıvı salgısı  $Cl^-$ 'nin alveoler epitel hücrelerinden aktif taşınması ile olur (Fox, 2011). Alveoller kılcal damar ağları ile çevrili küçük ve ince duvarlı keselerdir. Her alveolün duvarı, vücuttaki en ince epitel olan basit yassı epitelden ve alveolleri çevreleyen kılcal damarlar da basit skumatöz epitelden oluşur. Bu iki ince tabaka oksijen ve karbondioksitin hava ve kan arasında serbestçe yayılmasını sağlar. Her alveol, *sümfaktan* adı verilen bir madde içeren ince bir sıvı tabakası ile kaplıdır. Sümfaktan, sıvının yüzey gerilimini azaltmaya yardımcı olur ve nefes alırken hava girip çıktığında alveollerin çökmesini önler (Colville, & Bassert, 2016). Sümfaktan geç fetal dönemde üretilmeye başlar. Bu nedenle prematüre yavrular bazen yeterli sümfaktanı olmayan akciğerlerle doğar ve bunun sonucu olarak alveolleri çöker



(Barret ve ark., 2012; Fox, 2011). Sürfaktan, tip II alveol hücreleri tarafından alveol içerisine salgılanır (Şekil 6) ve hidrofobik sürfaktan proteinleri ile birlikte fosfolipidlerden oluşur. Sürfaktan, su-hava arayüzünde bulunan su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarını azaltır ve böylece yüzey gerilimi azalır. Tip II alveol hücreleri tarafından alveollere salgılanan sürfaktan, alveol makrofajları tarafından uzaklaştırılır. Sürfaktanın yüzey gerilimini azaltma yeteneği, alveollerin ekspirasyonda küçülmesiyle artar. Bunun nedeni sürfaktan moleküllerinin, alveollerin ekspirasyon sırasında küçüldükçe daha yoğun hale gelmesidir. Zorlu ekspirasyon sonrasında bile alveoller açık kalır ve akciğerlerde “artık hava” (rezidüel volüm) kalır. Alveoller çökmediğinden, bir sonraki inspirasyonda akciğerleri şişirmek için daha az yüzey gerilim kuvveti aşılır (Fox, 2011).



**Şekil 6.** Pulmoner sürfaktan üretimi. Tip II alveolar hücreler tarafından üretilen sürfaktan, protein ile birleştirilmiş bir lesitin türevinden meydana gelmektedir (Fox, 2011).

### 2.2.6. Alveoler Ventilasyon

Akciğerlerde gaz değişim bölgeleri; alveoller, alveol keseleri, alveol kanalları ve terminal bronşiyolları içerir. Bu bölgelere yeni havanın ulaşma hızına, alveol ventilasyonu denir (Guyton, & Hall, 2013). Akciğerlerdeki gaz değişimi, alveol olarak bilinen 0,25 ile 0,5 mm çapındaki hava keselerinde gerçekleşir. Alveoller gazların difüzyonu için geniş bir yüzey alanı sağlar. Alveollerde tip I ve tip II olmak üzere iki tip hücre bulunur. Tip I alveol hücreleri, akciğerin toplam yüzey alanının %95-97'sini oluşturur ve böylece kan ile gaz değişimi esas olarak tip I alveol hücreleri ile gerçekleşir. Tip II alveol hücreleri, pulmoner sürfaktan salgılayan ve

$\text{Na}^+$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'yu yeniden emen ve böylece alveollerde sıvı birikmesini önleyen hücrelerdir. Hava ve kan arasındaki gaz difüzyon hızını en üst düzeye çıkarmak için, alveollerin sağladığı kan-hava bariyeri son derece incedir ve çok geniş bir yüzey alanına sahiptir. Kan-hava bariyeri ağır egzersize ve akciğerin yüksek oranda şişmesi sırasında meydana gelen strese dayanacak kadar güçlüdür (Fox, 2011).

Alveoler kanallar, üzüm salkımına benzer alveoler keseler olarak sonlanır. Her alveoler kese kılcal ağlarla çevrili küçük ve ince duvarlı keseler olarak çok sayıda alveolden oluşur. Alveolun epitel tabakasına pulmoner membran denir ve kanın gaz değişimi için çok ince yapıdadır. İspirasyon havasındaki oksijen, Alveolün pulmoner membranındaki kılcal damarlardaki kana yayılır ve eşzamanlı olarak akciğerlerden ekspirasyonla atılacak havaya kandaki karbondioksit geçer. Her akciğerde milyonlarca alveol vardır. Bu nedenle akciğer gaz alışverişi için geniş bir yüzey alanına sahiptir. Solunum yollarının gaz alışverişinde yer almayan kısımları *ölü boşluk* olarak adlandırılır (Aspinall, & Cappello, 2013; Guyton, & Hall, 2013). Ekspirasyonda alveollerden gelen hava atmosfere ulaşmadan önce ilk olarak bu ölü boşluğa çıkar. Bu nedenle ölü boşluk ekspirasyon gazlarının uzaklaştırılmasına büyük bir dezavantaj oluşturur (Guyton, & Hall, 2013). Normalde, ölü boşluğun hacmi, kilo olarak vücut ağırlığına eşittir (Barret ve ark., 2012).

### 2.2.7. Akciğer Hacmi ve Kapasiteleri

Solunum sırasında taşınan hava dört hacme ayrılır. Bunlar; tidal hacim, inspirasyon rezerv hacmi, ekspirasyon rezerv hacmi ve rezidüel hacimdir. Akciğer hacimleri yaş, cinsiyet, boy ve kiloya bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu nedenle klinisyenler akciğer hacimlerinin tahmininde parametrelere dayalı algoritmalar kullanırlar. Fizyologlar ve klinisyenler, bir canlının solunum fonksiyonunu, o canlının sakin nefes alma sırasında ve ardından maksimum efor ile ne kadar hava taşıdığını ölçerek değerlendirirler. Solunum fonksiyon testlerinde, nefesle alınan havanın hacmini ölçen spirometre kullanılır (Johnson ve ark., 2013).

İstirahat halinde nefes alırken, her solunum sırasında akciğerlere giren ve çıkan hava miktarına *tidal hacim* denir. Tidal hacim, gerçek akciğer kapasitesinin sadece bir kısmıdır ve zorlanan inspirasyon sırasında daha fazla hava solunabilir. Tidal hacim, vücudun ihtiyaçlarına göre değişir. Dinlenme halindeyken daha az;

heyecanlı veya aktif iken daha çoktur (Aspinall, & Cappello, 2013; Barret ve ark., 2012; Colville, & Bassert, 2016). Buna *inspirasyon rezerv hacmi* denir. Tersine, normal solunum sırasında ekspire edilenden daha fazla havayı zorlayarak atmak mümkündür. Bu ilave hava miktarına ise *ekspirasyon rezerv hacmi* denir (Aspinall, & Cappello, 2013; Barret ve ark., 2012). Ama en güçlü ekspirasyon sonrası bile her zaman akciğerlerde ve hava yollarında bir miktar hava kalır (aksi takdirde akciğerler çöker), buna *rezidüel hacim* denir (Aspinall, & Cappello, 2009; Barret ve ark., 2012; Colville, & Bassert, 2016).

Solunum döngüsünde bazen bu hacimlerin iki ya da daha fazlasının birlikte değerlendirmek gerekebilir. Bu kombine değerlendirmeler akciğer kapasiteleri olarak adlandırılır (Guyton, & Hall, 2013; Johnson ve ark., 2013). Akciğer kapasitelerinden biri olan *inspirasyon kapasitesi*; tidal hacim ile inspirasyon rezerv hacminin toplamına eşittir. Bu bir canlının, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerlerin en üst düzeyde gerilmesine kadar inspirasyonla alınabilen hava hacmidir (Guyton, & Hall, 2013). Maksimum inspirasyondan sonra dolabilecek toplam hava miktarına ise *vital kapasite* denir. Normal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava miktarına *fonksiyonel rezidüel kapasite* denir ve bu kapasite, ekspirasyon sırasında gaz değişiminin gerçekleşmesini sağlar. *Toplam akciğer kapasitesi* ise rezidüel hacim, ekspirasyon rezerv hacmi, tidal hacim ve inspirasyon rezerv hacminin toplamıdır (Aspinall, & Cappello, 2013; Barret ve ark., 2012).

### **2.3. Plevral Boşluk Hastalıkları**

#### **2.3.1. Pnömotoraks**

“Pnömotoraks” terimi önce plevral boşluktaki havayı ifade eder. İlk önce Itard ve ardından Laennec tarafından bu terim tanımlanmıştır. O zamanlar, pnömotoraks olgularının çoğu tüberkülozla beraber sekonder olarak seyretmekteydi ancak bazı sağlıklı hastalarda da pnömotoraksın meydana gelmesi ile pnömotoraks kavramı ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (MacDuff, Arnold, & Harvey, 2010).

Genellikle kaza ya da iatrojenik travma sonucu oluşan pnömotoraks, toraks duvarının delinmesi veya proksimal trakeobronşial ağacın ya da visseral plevranın yırtılması ile plevral boşluğun direkt olarak atmosfere açılması sonucu meydana gelebilmektedir (Fraser, Colman, Müller, & Pare, 2006). Pnömotoraks, toraks dışında

iletişim olup olmamasına bağlı olarak *kapalı* veya *açık pnömotoraks* şeklinde sınıflandırılır (Johnson, 2020). Travma geçmişi olmadan görülen pnömotoraks ise *spontan pnömotoraks* olarak tanımlanır. Spontan pnömotoraks, visseral plevra içindeki veya altındaki hava içeren boşluğun yırtılması ya da plevral endometriozis odaklarının neden olduğu doku çatlaması sonucu oluşur (Fraser ve ark., 2006).

Pnömotoraks, plevral boşlukta kısmi veya tam akciğer kollapsına neden olur. Visseral ve pariyetal plevra arasında hava toplandığında, plevral boşlukta artan gerginlik akciğerin kademeli olarak kollabe olmasıyla sonuçlanır. İntraplevral boşlukta hapsolmuş hava miktarı ile akciğerin kollaps derecesi belirlenebilir. *Tansiyon pnömotoraks* kalbe venöz dönüşü azaltır ve yaşamı tehdit eder (Bieber, 2010). Spesifik bir pnömotoraks olan tansiyon pnömotoraks; pulmoner doku veya plevranın bir tek yönlü valfi gibi davrandığı, inspirasyon sırasında havanın plevral boşluğa girdiği ancak ekspirasyonla çıkamadığı bir pnömotorakstır. Plevral boşlukta hava gittikçe birikir ve intraplevral basınç artışıyla birlikte dolaşım kollapsı görülür. Bu nedenle tansiyon pnömotoraks acildir ve acil müdahale gerektirir (Johnson, 2020).

Plevral boşluğa hava girişi pozitif intraplevral basınca yol açar ve daha sonra venöz dönüş ve kardiyak output'ta bir düşüş oluşur. Köpeklerde pnömotoraksın en yaygın nedeni, künt veya penetran travma olmaktadır. Kedide, künt travma motorlu taşıt kazasından veya yüksekten düşme sonucu olabildiği gibi alt solunum yollarının inflamatuvar hastalığına bağlı da görülebilir (Johnson, 2020). Penetran travmalarda akciğer, trakea ve özefagus gibi organ yaralanması ile pnömotoraks meydana gelmektedir ancak künt travmalarda kosta kırığı dahi olmadan da pnömotoraks saptanabilir. Pnömotoraks multifaktöriyel bir süreçtir ve transpulmoner basınçta artışla birlikte visseral plevrada defekt saptanır. Pulmoner interstisyel basıncın üzerine çıkan ani alveoler basınç artışları, alveollerin yırtılmasına ve visseral plevradan plevral boşluğa hava geçişine neden olur. Böylece visseral plevranın zayıflaması ile subplevral yerleşimli blepler ve büllerdeki ruptur, parankimal nekrozlar ve bağ doku hastalıkları pnömotoraksa neden olur (Özdemir, 2018). Kalp kurdu hastalığı veya pulmoner tromboembolik hastalıklar akciğer nekrozuna neden olarak pnömotoraks oluşturabilir. Anestezi veya mekanik ventilasyon sırasında barotravma, pnömotoraksın *iatrojenik* bir nedeni olarak kabul edilir. Benzer şekilde

torakosentez veya ince iğne akciğer aspirasyonundan sonra da pnömotoraks ortaya çıkabilir (Johnson, 2020).

### 2.3.2. Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon; plevral sıvı oluşumunu etkileyen hidrostatik ve ozmotik basınç değişikliklerinde, lenfatik drenaj bozukluğunda ya da her ikisi birden meydana geldiğinde, mezotelyal veya kapiller endotelyal geçirgenlik arttığında oluşur (Andrews, & Gora, 1994; Fraser ve ark., 2006; Zarogoulidis ve ark., 2013). Normal şartlar altında plevra sıvı emilim hızı ile sıvı oluşum hızı eşittir ve plevral sıvı miktarı sabit olarak kalır. Bu sıvı miktarı yaklaşık 10-20 ml'dir ve patoloji durumunda bir hemitoraksı dolduracak kadar oluşabilir (Özdemir, 2018).

Plevral sıvı oluşumu, Starling yasasına uyan pasif bir transüdatif süreç olarak kabul edildiğinden dolayı, plevral sıvının iyon konsantrasyonu kan serumuyla aynı olmalıdır. Normal koşullar altında, plevral sıvı kandan daha alkalidir (plevral sıvı pH'sı 7,64), protein içeriği yüzde 2'den azdır ve sodyum, potasyum ve interstisyel sıvınıninkine benzer kalsiyum konsantrasyonu vardır (Andrews, & Gora, 1994). Plevral efüzyonlar, plevral boşlukta biriken sıvının bileşimine göre *transüdatif* veya *eksüdatif* olarak sınıflandırılır (Andrews, & Gora, 1994; Bieber, 2010).

Plevral efüzyonlu bir olguda cevaplanması gereken ilk soru, sıvının transüdat mı, yoksa eksüdat mı olduğudur. Bu ayrım torakosentezle alınan sıvının incelenmesi ile yapılır. Eğer sıvı transüdat ise ileri tanısal girişimlere gerek yoktur çünkü tedavi altta yatan konjestif kalp yetmezliği, siroz veya nefroza yönelik olacaktır. Transüdatif efüzyon, plevranın kılcal damarlarında artmış hidrostatik basınç, sistemik dolaşımda azalmış kolloidal ozmotik basınç veya her ikisi ile ilişkilidir (Andrews, & Gora, 1994). Transüdatif plevral efüzyonların etiolojisinde, onkotik ve hidrostatik bozukluklar, neoplastik ve vasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, pankreatit, travma, sarkoidoz ve idiopatik nedenler yer alır (İtil, 2003). Eksüdatif efüzyonlarda, plevral boşluğa protein ve hücrelerin artan akışı ile kendini gösteren plevral zarın kendi hastalığından kaynaklanır (Andrews, & Gora, 1994).

Plevral efüzyonu olan bir hastada klinik bulgular asemptomatik olabilir. Bulgular akciğerlerin genişlememesi, gaz alışverişi yapamaması veya plevranın

inflamasyonu nedeniyle oluşur. Dispnea, öksürük, göğüs ağrısı ve taşipnea sıklıkla görülen bulgulardır (Andrews, & Gora, 1994).

### **2.3.2.1. Hidrotoraks**

Hidrotoraks, hidrostatik ve onkotik basınçlardaki bozukluk nedeniyle plevral boşlukta düşük proteinli ve düşük hücreli sıvı birikmesidir. Konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili hidrostatik basınç yükselmesi sonucu genellikle plevral boşlukta daha yüksek protein ve hücre içeriğine sahip farklı bir transüdat birikimi olur. Bu durum, köpekte sağ taraflı ve biventriküler kalp yetmezliği ile ilişkilidir, ancak tek başına sol ventrikül yetmezliği de kedilerde plevral efüzyona neden olabilmektedir. Düşük albümin kaynaklı plazma onkotik basınç farklılığı, transüdatif hidrotoraksa (çok düşük protein ve hücre sayısı) neden olur. En sık; lenfanjiektazi, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya bağırsak lenfomasına bağlı gastrointestinal albümin kaybı, amilidoz veya glomerülonefrit gibi nefropatiden veya karaciğer yetmezliğine bağlı hipoalbüminemiden sonra oluşur (Johnson, 2020).

Hidrotorakslı hayvanlar genellikle hızlı ve yüzlek nefes alır ve plevral efüzyon, akciğer ve kalp seslerinin azalmasına neden olur. Bazı hastalarda eş zamanlı olarak asites de bulunabilir (Johnson, 2020).

### **2.3.2.2. Piyotoraks**

Piyotoraksın etiyolojisi genellikle bilinmez. Isırık yarası, delici yaralanma, yabancı cisim inhalasyonu, toraks duvarının doğrudan delinmesi veya özefagus rupturu sonucu plevraya bakteriler girebilir. Nadiren akciğer enfeksiyonundan sonra veya hematogen yolla bakteriler plevraya yayılabilir. Torakosentez aseptik teknikle yapılmadığında iyatrojenik piyotoraks ortaya çıkar. Enfeksiyon genellikle multimikrobiyaldir ve plevral boşluk içindeki anaerobik ortam çeşitli bakteri türlerinin yerleşmesine olanak sağlar (Johnson, 2020).

Piyotoraks, genç ve sokak hayvanlarında yaygın olarak görülür. Bazı hayvanlarda taşipnea veya dispnea gözlenirken, etkilenen birçok hayvanda kilo kaybı, anoreksi, hareketsizlik ve egzersiz intoleransı gibi daha belirgin sistemik belirtiler de görülebilir (Johnson, 2020).

### 2.3.2.3. Şilotoraks

Çoğunlukla uzun zincirli yağ asitlerinin sistemik dolaşıma katılmasını sağlayan duktus torasikus veya dallarındaki kaçaktan dolayı plevral boşlukta lenf sıvısı veya şilöz sıvı birikmesine şilotoraks adı verilir (Norum, & Aasebo, 2017; Özdemir, 2018). Şilotoraks; kongenital, travmatik, neoplazik ve diğer nedenlere (enfeksiyon, duktusun tıkanması, pankreatik psödokistler ve portal hipertansiyon gibi) bağlı olarak meydana gelebilir (Özdemir, 2018). Etiyoloji genellikle idiyopatik olmakla birlikte şilöz sıvının duktus torasikustan vena jugularis'e veya vena cava cranialis'e taşınmasını engelleyen artmış sağ kalp basıncı ile ilişkili hastalıklar olarak bildirilir. Şilotoraks ile ilişkili mediastinal kitleler (lenfosarkom, timoma) tanınmıştır ve akciğer lob torsiyonu olan bazı köpeklerde de şilotoraksın görüldüğü bildirilir (Johnson, 2020).

Şilöz sıvı, sindirim sisteminden emilen proteinleri ve yağı içeren süt rengi bir sıvıdır. Tanı, plevral sıvının protein ve lipid içeriği analizi ile doğrulanır (Norum, & Aasebo, 2017). Şilöz efüzyonun lipid içeriği yüksek ancak kolesterolü düşüktür ve sıvı tipik olarak az sayıda hücre içerir (Fraser ve ark., 2006; Norum, & Aasebo, 2017). Sıvı plevral boşluğu doldurduğunda taşipnea ve/veya dispnea gözlenir. Kalp ve akciğer sesleri ventralde veya toraksın tek tarafında boğuk olarak duyulur. Şilöz sıvı, mediastinal geçişleri de tıkeyabilir ve tek taraflı efüzyonla sonuçlanabilir (Johnson, 2020). Şilotoraksın etiyojisine ve klinik görünümüne bağlı olarak prognoz genellikle iyidir (Fraser ve ark., 2006).

### 2.3.2.4. Hemotoraks

Plevral boşlukta kan toplanmasıdır. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılır ve hemotoraksın miktarı ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak drenaj gerekebilir. Hemotoraksta kanın kaynağı; toraks duvarı, akciğerler, kalp veya büyük damarlar olabilir. Periferal kanın hematokrit değerinin en az %50'si kadar plevral sıvının hematokrit değeri içermesi patolojinin hemotoraks olduğunu gösterir. Genellikle malignite, tüberküloz, üremi veya pulmoner infarktüs gibi vasküler süreçlerle ilişkili kan içeren sıvılar hemorajik efüzyon olarak isimlendirilir (Özdemir, 2018).

Hemotoraks, travmatik ve non-travmatik olarak sınıflandırılır. Travmatik hemotoraks, künt veya penetran bir travma ile ya da iatrojenik olarak meydana gelir.

Non-travmatik hemotoraks ise; spontan hemotoraks olarak adlandırılır ve çeşitli hastalıklar (neoplazi, koagülopati, akciğer sekestrasyonu, spontan pnömotoraksta plevral adezyon rupturu, pulmoner emboli, akciğer enfeksiyonu, pulmoner arteriovenöz fistül, abdominal anomali ve patolojiler gibi) nedeniyle gelişebilir (Özdemir, 2018). Rodentisit zehirlenmesine bağlı pıhtılaşma faktörü eksikliği veya inhibisyonu ile ilişkili sekonder pıhtılaşma bozukluğu, trombosit sayısı veya fonksiyonundaki bozukluklar vücut boşluklarında kanamaya neden olabilir. Mukozal membranların solması, taşikardi veya vücudun başka yerlerinde (karın boşluğu, deri, eklemler veya gözler) kanamalar koagülopatiyi işaret eder. Taşipnea ve kalp, akciğer seslerinin toraksın ventralinden algılanması hemotorakslı hayvanlarda sıklıkla görülen klinik bulgulardır (Johnson, 2020).

### **2.3.2.5. Fibrotoraks**

Plevral efüzyonun drenajı sağlanamadığında, anormal fibröz doku gelişimi ve plevral kalınlaşma olur. Bu durum fibrotoraks olarak adlandırılır ve gelişen fibröz doku akciğer parankiminin elastikiyetinin kaybolmasına ve toraks duvarı mekanik yapısının bozulmasına sebep olarak solunum stresi meydana getirir. Fibrotoraksın en önemli sebepleri empiyem, hemotoraks, iyi drene edilmemiş plevral efüzyolar, açık kalp cerrahisinden sonra tekrar eden plevral efüzyonlar, kronik pnömotoraks, tüberküloza bağlı plevral efüzyon, asbeste maruz kalma, çeşitli ilaçlara bağlı plövit ve kollajen vasküler hastalıklardır. Bazen terapötik plöredizeze bağlı olarak da plevral kalınlaşma meydana gelebilmektedir (Özdemir, 2018).

### **2.3.2.6. Malign Plevral Efüzyon**

Malign plevral efüzyon, ilerlemiş bir hastalığın ve/veya plevral metastazların varlığının bir göstergesidir (Kiefer, 2017). Malign plevral efüzyon oluşması için en fazla kabul gören mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenaj sistemidir. Plevral tümör tutulumuna bağlı inflamatuvar yanıt mikrovasküler geçirgenlikte artışa yol açıp plevral efüzyona neden olmaktadır (Çobanoğlu, Kızıltan, & Kemik, 2017).

Akciğer ve meme tümörleri, malign plevral efüzyonların yaklaşık %60-75'ini oluşturmakta iken lenfomalar ve adenokanserler ile diğer sistemlere ait maligniteler



de(over kanseri ve gastrointestinal sistem kanserleri) malign plevral efüzyona neden olmaktadır (Cirit, Göksel, & Aysan, 2000; Öztürk, 2003).

Plevranın metastatik lezyonlardan etkilenmesi ile lenfatik veya vasküler obstrüksiyon oluşması veya değişen vasküler geçirgenliğe bağlı olarak plevral efüzyon oluşur. Plevranın yüzeyi etkileyen en yaygın primer tümör mezotelyomadır. Hem primer hem de metastatik plevral boşluğu etkileyen neoplastik oluşumlar genellikle orta yaşlı ve yaşlı hayvanlarda görülür. Malign plevral efüzyon ile ilişkili klinik şikayetler; solunum güçlüğü, kilo kaybı ve iştahsızlıktır. Plevral efüzyon ve cranial mediastinal kitleler toraksın esnek yapısını bozar (Johnson, 2020).

Malign plevral efüzyonlu olgularda torakosentez ve sklerozan tedaviler en sık uygulanan palyatif yaklaşımlardır. Malign plevral efüzyonlu hastalarda dispnea en önemli bulgudur ve dispnea'si olan olgulara torakosentez yapılmalıdır. PlöredezisE karar vermeden önce sıvının yeniden toplanma hızı hakkında fikir sahibi olmak acil plöredezis endikasyonu açısından yardımcı olmaktadır (Öztürk, 2003).

### **2.3.3. Plevral Efüzyonun Patofizyolojisi**

Normalde intraplevral boşlukta 5-15 ml kadar plevral sıvı bulunur ve günlük olarak yaklaşık 5-10 L sıvı plevral alanda sirküle olur. Drenaj kanallarındaki bozukluk veya tıkanma, lenfatik geri emilimin azalmasına ya da vasküler permeabilitede artışa sebep olarak plevral sıvı üretimini arttırmaktadır (Çobanoğlu ve ark., 2017). Parietal plevranın kılcal damarlarındaki ozmotik ve hidrostatik basınçların dengesi normalde plevral boşluğa sıvının hareketine neden olur. Visseral plevranın kılcal damarlardaki basınç dengeleri ile de bu sıvı yeniden emilir. Aşırı hidrostatik basınç veya azalmış ozmotik basınç, aşırı miktarda sıvının kılcal damarlardan geçmesine neden olabilir. Bu olay, düşük konsantrasyonlarda protein içeren ve plazma infiltratı olan transüdatif karakterde plevral efüzyon ile sonuçlanır. Eksüdatif plevral efüzyon, hidrostatik ve koloidal ozmotik basınçlardaki değişiklikler ile ya da protein açısından zengin sıvının plevral boşluğa sızması ile meydana gelir. Empiyem ise genellikle plevral boşluktaki enfeksiyon ile ilişkilidir (Bieber, 2010).

#### **2.3.4. Plevral Efüzyonun Tanı ve Tedavisi**

Plevral efüzyonlar çok farklı hastalıklara bağlı olduğu için etiolojinin açığa çıkarılması için ilk adım olan plevral sıvı örneğinin alınıp incelenmesine yani invazif tanı girişimlerine ihtiyaç duymaktadır (Selçuk, 2003). Plevral sıvının oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarında gelişen patolojilere bağlı olarak meydana gelen plevral efüzyonun birçok hastalıkta ortaya çıkabilecek bir bulgu olduğunu unutmamak gerekir (Sönmez, 2005).

Plevral hastalıklarda tanı kimi zaman önemli bir klinik sorundur. Plevral efüzyonu olan hastalarda anamnez, fiziki muayene, laboratuvar analizleri, non-invazif ve minimal invazif tanı yöntemleri kullanılsa da bazen spesifik tanı konamayabilir. Tanı konulamamış ve spontan bir gerileme de söz konusu değilse video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakoskopi ya da eksploratif torakotomi ile tanı konulabilir (Özdemir, 2003).

Plevral efüzyon tedavisinde amaç, plevral boşluktan sıvıyı alarak semptomatik rahatlama sağlamak ve altta yatan hastalığın tedavisine izin vermektir. Tedavi seçenekleri genellikle plevral efüzyonun tipine ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir (Andrews, & Gora, 1994; Yu, 2011). Plevral efüzyon tedavisinde ilk adım, sıvının transüdat veya eksüdat olup olmadığını belirlemektir. Transüdat, konservatif olarak veya antibiyotiklerle tedavi edilebilir (Yu, 2011). Ancak transüdatif plevral efüzyonların tedavisinde öncelikle altta yatan hastalığın (konjestif kalp yetmezliği vb.) düzeltilmesi gerekir. Sistemik kemoterapi veya mediastinal radyasyona yanıt veren maligniteli hastalarda efüzyon için ek bir tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir (Andrews, & Gora, 1994). Eksüdatif efüzyon drenaj ile tedavi edilmelidir. Komplike efüzyonlarda akciğer parankimini genişletmek için plevral sıvının alınması gerekir. Tedavi seçenekleri arasında torakosentez, torakal drenaj, fibrinolitik tedavi, plöredezis, plörektomi veya plöro-peritoneal şant yer almaktadır (Andrews, & Gora, 1994; Yu, 2011).

##### **2.3.4.1. Medikal Tedavi**

Plevral efüzyonun en yaygın nedenleri konjestif kalp yetmezliği, plevral enfeksiyon ve malignitelerdir. Plevral efüzyon, solunum stresine neden olarak dramatik bir sonuca neden olabilmektedir (DeBiasi, & Feller-Kopman, 2019).

Plevral efüzyonun spesifik tedavisi etiyolojiye bağlıdır. Altta yatan nedenin tedavisi efüzyonun çözülmesine yardımcı olur. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bağ doku bozuklukları ile ilişkili efüzyonlar, 2 haftalık steroid tedavisine olumlu yanıt verir (Karkhanis, & Joshi, 2012). Ateş veya göğüs ağrısı olmaksızın konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bilateral plevral efüzyon varsa torakosentezi denemeden önce tedavide diüretikler kullanılmalıdır. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonun yaklaşık %75'i diüretiklerle 2 gün içinde çözülmektedir. Ancak konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda plevral efüzyon 3 günden fazla devam ediyorsa torakosentez yapılmalıdır (Yu, 2011).

### **2.3.4.2. Operatif Tedavi**

#### **2.3.4.2.1. Torakosentez**

Plevral sıvının bir iğne ya da katater ile aspirasyonu olan torakosentez işlemi en sık plevral sıvı örneğinin etiyolojiye yönelik inceleme amacıyla uygulanır. Nedeni bilinmeyen tüm plevral efüzyonlarda torakosentez endikedir. Eğer plevral sıvı enfekte bir sıvı ise (empiyem, parapnömonik efüzyon) tedavi amacıyla torakosentez uygulanmalıdır (Selçuk, 2003).

Torakosentez sadece tanı amacıyla değil, aynı zamanda semptomatik rahatlama için uygulanan temel ve değerli bir prosedürdür (Yu, 2011). Torakosentez sonrası dispnea düzelmekte ve plevral sıvının boşaltılması ile de akciğer parankimi daha iyi değerlendirilebilmektedir (Selçuk, 2003).

Torakosentez 6, 7 veya 8. interkostal aralıktan kostakondral ekleme yakın olarak yapılmaktadır (Fossum, 2017). Torakosentez, basit ve oldukça güvenli bir işlemdir ancak kanama eğilimi olan hastalarda kontrendikedir. Antikoagülan ve özellikle trombolitik ilaç kullanan hastalarda da trombosit ya da plazma replasmanı sonrası işlem gerçekleştirilmelidir (Selçuk, 2003). Küçük veya lokal bir efüzyondan sıvı örneği almak ve olası komplikasyonları önlemek için işlem ultrason rehberliğinde yapılmalıdır. Torakosentez komplikasyonları arasında pnömotoraks, hemotoraks, reekspanse pulmoner ödem ve organ laserasyonu yer alır. Pnömotoraks ve hemotoraks sıklıkla görülürken reekspanse pulmoner ödem ve organ laserasyonu ise daha nadirdir (Yu, 2011).

#### 2.3.4.2.2. Tüp Torakostomi ve Toraks Drenajı

Piyotoraks, şilotoraks ve pnömotorakslı hastaların tedavisi için plevral boşluktaki sıvı veya havanın boşaltılması gerekir (Fetzer, Walker, & Bach, 2017). Malign plevral efüzyon, hemopnömotoraks ve özefagal veya gastrik ruptur kaynaklı plevral boşluğa sızıntı olduğu durumlarda da toraks drenajı endikedir (Yu, 2011). Tanı veya hastanın stabilizasyonu için torakosentez yeterli olurken tekrarlayan pnömotoraks, tansiyon pnömotoraks, hızla biriken plevral efüzyon, piyotoraks ve torakotomi sonrasında tüp torakostomi gerekmektedir. Aralıklı torakosentez ve plevral boşluğa sürekli erişim sağlamak için torakostomi tüpünün yerleştirilmesi önerilir. Tüp torakostomi ile plevral boşluk yıkanabilir ve ameliyat sonrası sıvı veya hava birikimi de izlenebilir. Tüp boyutu, kedilerde veya 7 kg'ın altındaki küçük köpeklerde 14-16 Fr arasında ve 30 kg'dan ağır köpekler için 36 Fr boyutunda seçilmelidir. Ayrıca başka bir görüş olarak torakostomi tüpünün çapının hastanın ana bronş çapına eşit olması gerektiği de bildirilir (Fetzer ve ark., 2017).

Torakostomi tüpü uygulama tekniği kapalı ve açık olarak ikiye ayrılır (Bexfield, & Lee, 2010). Kapalı uygulama tekniği'nde, lateral toraks duvarının dorsal 1/3'ünden 10 ve 12. interkostal alan seviyesinde küçük bir deri ensizyonu yapılır. Torakostomi tüpü ile subkutan tünel oluşturulur ve serbestleşmiş deri torakostomi tüpü üzerine çekilir (Salcı, 2004). Torakostomi tüpü ve trokar istenen interkostal alana getirilir (6, 7 veya 8. interkostal alan) ve kostanın cranial kenarından (interkostal nörovasküler demete aksi taraf) kayması sağlanır. Torakostomi tüpü plevral alana künt olarak ilerletilir (Salcı, 2004; Slatter, 2003). Toraks duvarı ve plevra delindikten sonra, torakostomi tüpü trokar üzerinde istenilen pozisyona ulaşana kadar cranioventral olarak yönlendirilir ve trokar çıkarıldığında tüp hemostatik pensle klampe edilir (Fossum, 2017; Salcı, 2004). Doğru pozisyon verildikten sonra, "Chinese finger trap" ya da "Roman sandal" dikiş modeli ile torakostomi tüpü deriye sabitlenir (Fossum, 2017; Salcı, 2004; Slatter, 2003). *Açık uygulama tekniği*, torakostomi tüpünün toraks boşluğunda görülerek uygulanması ve pozisyon verilmesine olanak sağlar. Hemostatik pens ile açık uygulama tekniğini yapmak basittir. Hemostatik pens interkostal alandan toraks boşluğunun dışına doğru yönlendirilir ve torakostomi tüpü deri ensizyonundan ve caudal subkutan deri tüneline girilerek toraks boşluğuna doğru çekilir. Tüp toraks içine çekildiğinde

tüpe pozisyon verme görülerek yapılır. Torakostomi tüpü deriye sabitlenir ve hafif bir bandaj ile korunur (Salcı, 2004).

Lokalize olmuş plevral efüzyonlara yaklaşım farklıdır. Lokülasyonlar, pariyetal ve visseral plevrayı birbirine bağlayan fibrin membranları tarafından hapsolmuştur. Bu sıvıların drenajı için birden fazla toraks tüpü yerleştirilmeli veya birkaç kez fibrinolitik ilaçların plevral boşluğa uygulanmalıdır. Eğer halen daha tedaviden yanıt alınamıyorsa dekortikasyon için torakotomi gerekir. Sıvı boşaltıldıktan sonra cerrahi olarak ya da sklerozan ajanlar ile sıvı birikimi önlenabilir (Andrews, & Gora, 1994).

Torakostomi tüpünün yerleştirilmesi ve kullanımı ile ilişkili riskler arasında pnömotoraks, kanama, enfeksiyon, visseral yaralanma, malpozisyon ve tüp tıkanıklığı bulunur (Fetzer ve ark., 2017).

#### **2.3.4.2.3. Torakoskopi**

Plöroskopi olarak da bilinen torakoskopi işlemi ilk kez İsveçli hekim Jacebeus tarafından 1910 yılında uygulanmıştır. Torakoskopi, tanı ve plörodezis amacıyla uygulanan bir yöntemdir ve anestezi altında toraksa bir veya iki giriş deliği açılarak uygulanmaktadır (Selçuk, 2003).

Malign plevral efüzyonlu hastalarda plörodezis işlemi torakoskopi ile yapıldığında %90 başarı sağlanmaktadır. Torakoskopik plörodezis işlemi siroza veya kalp yetmezliğine bağlı kronik ya da tekrarlayan efüzyonu olan hastalarda da uygulanabilir. Tüp torakostomiye rağmen pnömotoraksı devam eden hastalarda torakoskopi ile tanı konabilir ve tedavi (plörodezis) yapılabilir (Selçuk, 2003).

Torakoskopi, malign plevral efüzyon ve spontan pnömotoraks onarımı için kimyasal plörodezisde ve plevral enfeksiyonların drenajında kullanılabilir. Bu prosedürün komplikasyonları çok az ve seyrekdir (Karkhanis, & Joshi, 2012).

Yeterli plevral boşluk olmadığında, hastanın genel durumu kötüyse, kardiyovasküler dengesizlik, hipoksemi, ateş, kontrol edilemeyen öksürük ve kanama problemlerinde torakoskopi kontrendike olmaktadır (Selçuk, 2003).

#### **2.3.4.2.4. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ve Torakotomi**

VATS, torakoskopiden farklı olarak, birçok torakal cerrahi işlemin torakoskopi yardımıyla uygulandığı bir tekniktir. Bu teknik operasyon odasında hasta genel anestezi altındayken, çift lümenli entübasyon tüpü kullanılarak toraks boşluğuna çok sayıda giriş yeri açılarak uygulanmaktadır (Selçuk, 2003).

VATS, 1990'ların başından beri göğüs cerrahisinde pek çok alanda tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Tanısal VATS'nin en sık endikasyonları; plevral sıvı, plevral kitle, intersitisyel akciğer hastalığı, belirlenemeyen akciğer nodülü, mediastinal evreleme ve biyopsi, perikardiyal hastalıkların değerlendirilmesi ve toraks travması sayılabilir (Özdemir, 2003).

Hem primer hem de sekonder spontan pnömotoraksın tekrarlama olasılığı vardır ve çeşitli sklerozan ajanların VATS ya da açık torakotomi ile uygulanması nüks olasılığı azaltabilir. Bazı hastalar çok zayıf ya da açık cerrahi için isteksizdir. Bu durumda kimyasal plöredezis tercih edilebilir (MacDuff ve ark., 2010).

Torakotomi ile plevral sıvının boşaltılması VATS'a göre morbidite ve mortalitesi yüksek bir yaklaşımdır ancak torakotomi plevranın geniş eksplorasyonu ve biyopsi için en başarılı yöntemdir. Açık plörektomi ya da dekortikasyon, plevral sıvı tedavisinde başarılı bir yöntemdir ancak mortalitesi yüksektir (Özdemir, 2003).

Akciğer dokusunun tümörle kaplı olduğu veya kalın plevral fibrozis durumlarında plevral apozisyon sağlanamayacağı için plöredezis endike olmamaktadır. Bu nedenle, VATS veya torakostomi tüpü yoluyla plöredezis işlemi genellikle geniş akciğer parankimi olan hastalarda önerilmektedir (Yu, 2011).

#### **2.3.4.2.5. Plörektomi**

Minimal invazif prosedürler uygulanmış ancak tedavide yanıt alınamayan hastalar için radikal bir alternatif tekniktir. Bu cerrahi teknikte kanama, pulmoner emboli, kalp yetmezliği veya ölüm gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilineceği için hasta seçiminde dikkatli olunmalı ve riskli hastalardan kaçınılmalıdır (Andrews, & Gora, 1994).

#### **2.3.4.2.6. Plöroperitoneal Şant**

Plöroperitoneal şant, başka girişimsel yöntemlerle efüzyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda alternatif bir tedavi yöntemidir. Teknik olarak, plöroperitoneal şantın deri altına yerleştirilen bir pompası bulunur ve bu pompa yardımı ile plevral efüzyon peritoneal boşluğa drene edilir. Pahalı olması, hastanın şantı çalıştırmak için gün içinde defalarca pompalama yapması, şant kanülünün kolayca tıkanabilmesi ve enfeksiyon gibi dezavantajları bulunur (Çobanoğlu ve ark., 2017). Bu nedenle çoğu klinisyen, sıvının yeniden birikmesini önlemek için plöredezis yapılmasını savunur (Andrews, & Gora, 1994).

#### **2.3.4.2.7. Plöredezis**

Plöredezis, Yunanca “pleura (plevra)” ve “desmos (bağ)” kelimelerinden gelmektedir (Mierzejewski, Korczynski, Krenke, & Janssen, 2019). Plöredezis, plevral boşlukta sıvı veya hava birikimini önlemek için, visseral ve pariyetal plevra arasında yapışma sağlamak amacıyla sklerozan ilaçların göğüs tüpü aracılığı ile plevral boşluğa uygulanmasını ifade eder (Iwasaki ve ark., 2016; Karkhanis, & Joshi, 2012; Zarogoulidis ve ark., 2013).

Bir hastaya plöredezis uygulayabilmek için 3 kriterin karşılanması gerekir. Bunlar; efüzyonun semptomatik olması, kollabe olmuş akciğer varlığının ekarte edilmesi ve başka bir alternatif tedavi uygulanmasının mümkün olmaması ya da uygulanan diğer tedavilerden başarılı sonuç alınamamasıdır (Karkhanis, & Joshi, 2012). Plöredezis işlemi sonucu plevrada inflamasyon oluşarak fibrinolitik aktivite azalmakta, mezotel hasarı ve fibroblast proliferasyonunun stimülasyonu ile plevral yaprakların birbirine yapışması sağlanmaktadır (Parmaksız, 2013).

Plöredezis, medikal tedavi alan ya da inoperable hastalarda tekrarlayan torakosentez işleminden daha üstün bir yaklaşımdır (Özdemir, 2003). Çeşitli kimyasal ilaçlarla yapılan plöredezis, özellikle malign plevral efüzyonlar ve spontan pnömotoraks tedavisi için önemli bir uygulamadır (Iwasaki ve ark., 2016).

##### **2.3.4.2.7.1. Plöredezis'in Mekanizması**

Plevra; bağ doku, fibroblast benzeri hücreler, kan ve lenfatik damarlar tarafından desteklenen ince bir zar üzerinde duran mezotelyal hücreler ile kaplı bir

yapıdır. Mezotelyal hücreler, plevra yüzeyini kayganlaştırmak için glikozaminoglikanlar ve diğer sürfaktan benzeri moleküller salgırlarlar. Plevral enfeksiyonların ve yaralanmanın başlangıcı, vasküler bölümden pleval boşluğa büyük bir lökosit akışı ile karakterizedir. Bu durum muhtemelen mezotelyal hücre yüzeyinde başlamaktadır. Mezotelyal hücreler polarize bir ortamda kemokinleri salgılayarak, hem nötrofillerin hem de monositlerin yönlendirilmiş transmezotelyal göçünü teşvik ederler (Mutsaers, Prele, Brody, & Idell, 2004).

Visseral ve pariyetal plevra arasında kalıcı bir yapışma için fibrin ve fibrozis oluşumunu sağlamak gerekir. Farklı şekilde pleval adezyon oluşsa da inflamasyon, plörediziste rol oynayan en önemli mekanizmadır. Bu mekanizma, sitokinlerin yanı sıra pıhtılaşma aktivasyonu ile adezyon moleküllerinin üretimi ve salınmasını içerir. Ayrıca fibroblast çoğalması da görülür. Plöredizis için kullanılan tüm sklerozanlar, lokal inflamasyonu tetikleyen ve sonunda pleval adezyonların oluşmasına neden olan lokal irritanlardır. Ancak uzun yıllardır plöredizisde kullanılsa da birçok sklerozan ilacın etki mekanizması halen daha net değildir (Mierzejewski ve ark., 2019).

Plevral boşluğu kapatarak sıvı birikimini önleyen ve pleval yüzeyler arasında adezyonlar oluşturan bir sklerozan ilacın intraplevral uygulamadaki amaç kimyasal plörit (inflamatuvar reaksiyon) oluşturmaktır (Andrews, & Gora, 1994). Eğer pnömotoraks veya pleval efüzyonun nüksetmesi önlenmek istenirse, plöredizis uygulanabilir. Plöredizis sonucu oluşan inflamasyon, visseral ve pariyetal pleval yapraklarda füzyon ile sonuçlanır (Light, 2000).

Sklerozan ilacın intraplevral uygulamasını takiben pleval boşlukta yaygın inflamasyon, pleval pıhtılaşma (fibrin adezyonlarının oluşumunu), iyileşme, fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimi görülür. Plevradaki mezotel katman IL-8, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli mediyatörlerin salınması gibi tüm süreçlerde aktif rol oynar. Tümöral yapı fazla olduğunda, normal mezotelyal hücreler daha az olacağı için sklerozan ilaca verilecek yanıt da az olmaktadır. Bu durum plöredizisin başarısızlığıyla sonuçlanır. Ayrıca, pleval boşluktaki tümör tipi, plöredizisi de etkiler (Örneğin: diffuz malign mezotelyoma ve metastatik akciğer karsinomu) (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012).



#### **2.3.4.2.7.2. Plöredezis Uygulama Yöntemleri**

Plöredezis için yaklaşık yüz yıldır plevral yapışmayı sağlamak için çeşitli yöntemler önerilmiş ve uygulanmıştır. Bu yöntemler hem *mekanik abrazyonu* hem de farklı *kimyasal sklerozan* uygulamaları içermektedir (Mierzejewski ve ark., 2019).

Plöredezis için iki yöntem uygulanır. Bunlar; VATS sırasında mekanik olarak veya fiziksel yöntemler ile plevranın doğrudan yaralanması ya da çeşitli sklerozan ilaçların intraplevral uygulanması ile plevral adezyon oluşumunun indüklenmesidir. Bu kullanılan sklerozan ilaçların çoğu kimyasal olduğu için “kimyasal plöredezis” terimi yaygın olarak kullanılır (Mierzejewski ve ark., 2019).

##### **2.3.4.2.7.2.1. Mekanik Plöredezis**

Açık torakotomi ile yapılan plevral abrazyon, 1941’de Tyson ve Crandall tarafından pnömotoraks için uygulanmış bir cerrahi tedavi yöntemidir. Gaensler 1956’da, visseral plevra ve toraks duvarı arasında plevral adezyon ile tekrarlayan pnömotoraksı tedavi etmek için parietal plörektomiye başlatmıştır. Bazı cerrahlar, plevral abrazyon yaparak cerrahi plöredezisi tercih ederken, bazıları ise çeşitli derecede plörektomiye vurgular. Plörektomi plevral abrazyona göre daha az avantajlı olsa da genellikle her ikisinin birlikte kullanımı tercih edilir (MacDuff ve ark., 2010).

Mekanik plöredezis, parietal plevra üzerinde gazlı bez ile yapılan mekanik ovalama (abrazyon) ile inflamasyon ve skar oluşumunu sağlamaktır (“Pleurodesis: Definition, procedure”, 2020). Mekanik plevral abrazyonlu hastalarda, genellikle postoperatif bir yıl içinde %3 ile %10 arasında nüks oranı bildirilir (Alayouty, Hasan, Alhadad, & Barabba, 2011).

##### **2.3.4.2.7.2.2. Kimyasal Plöredezis**

Kimyasal plöredez, İsviçre’li cerrah Lucius Spengler tarafından 1901 yılında visseral ve parietal plevra arasında yapışma oluşturmak için uygulanmıştır. Ancak, adezyon oluşturmak için kullanılan hipertonic glukoz solüsyonunun, plöredezis için etkin olmadığı görüldü. Bu nedenle, aynı yazar 1906’da hipertonic glikoz yerine %0,5’lik gümüş nitrat solüsyonunu önermiştir (Mierzejewski ve ark., 2019).

Plevral sıvının boşatılması sonrasında yapılan plöredezis, sklerozan ilacın intraplevral verilmesiyle yapılır. Özellikle malign plevral efüzyonların palyatif

tedavisinde tercih edilir. İyi bir plöredezis için mezotelyal hücreler tarafından inflamatuvar ve fibrotik mediatörlerin salınması gerekir. Sklerozan ilacın etkisiyle yoğun bir inflamasyon oluşmakta ve kimyasal plörit sebebiyle visseral ve parietal plevra birbirine yapışmaktadır (Cirit ve ark., 2000). Kimyasal sklerozan ilacın intraplevral uygulanması, hava kaçacağını önleme ve tekrarlayan primer spontan pnömotoraks oranını azaltmanın etkili bir yoludur (Alayouty ve ark., 2011).

Plöredezis için seçilecek ideal bir ilaç etkili, güvenli, ucuz ve kolay elde edilebilir olmalıdır. Aynı zamanda ideal ilaç, kimyasal polarite ve bölgesel kalıcılığı yüksek, sistemik atılımı çabuk, doz-cevap eğrisi ve molekül ağırlığa da yüksek olmalıdır (Parmaksız, 2013; Yazkan, Özpolat, & Ergene, 2013). Kimyasal plöredezis için çeşitli ilaçlar kullanılmış ve %60-94 arasında başarı oranı bildirilmiştir (Yazkan ve ark., 2013). Pek çok ülkede standart sklerozan ilaç olarak kabul edilen talk'tan başka ısı ile öldürülmüş olan *Streptococcus pyogenes*, bleomisin, tetrasiklin, doksisiklin, gümüş nitrat, interferon, interlökin, radyoaktif izotoplar, çeşitli kemoterapötik ilaçlar (sisplatin, etoposid, sitarabin, florourasil, mitomisin-c, siklofosfamid, doksorubisin), otolog kan, lipoteikoik asit-T ve *Corynebacterium parvum* gibi alternatifler kullanılmıştır (Cirit ve ark., 2000; Parmaksız, 2013; Mierzejewski ve ark., 2019). Ancak plöredezis için kullanılacak en ideal sklerozan ilaç hakkında halen daha tartışma yapılmaktadır (Zarogoulidis ve ark., 2013).

Kolay uygulanabilirlik, yüksek etkinlik, güvenilirlik ve düşük maliyet gibi avantajları nedeniyle tetrasiklin kullanımı 1980'lerde yaygınlaşmıştır. Ancak 1992'de uygun ticari preparatının bulunmaması nedeniyle tetrasiklin'in yerine doksisiklin veya minosiklin gibi türevler tercih edilmiştir (Parmaksız, 2013). Plöredezis için en sık kullanılan sklerozan ilaç olan tetrasiklin, mezotelyal hücreleri uyarmakta ve FGF'yi serbest bırakmaktadır. Bu nedenle tetrasiklin, plevral fibrozis için önemli bir ilaçtır (Çobanoğlu ve ark., 2017; Zarogoulidis ve ark., 2013).

Talk'ın plöredezis için en iyi sonuçları sergilediği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Talk tümör hücrelerinde apoptozu indüklemekte, anjiyogenezisi inhibe etmekte ve bu nedenle malign plevral efüzyonlarda etkin olduğu görülmektedir. Ancak talkın ekstraplevral yayılımını önlemek için büyük parçacıklı olanı tercih edilmelidir (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012).

Plöredezis'te kabul gören diğer ilaçlar iyodopovidon ve gümüş nitrat'tır. İyodopovidon, iyot bazlı bir lokal antiseptiktir, mukozal yüzeylerden absorbe olur ve özellikle inatçı plevral efüzyonları tedavinde etkindir (Parmaksız, 2013; Yazkan ve ark., 2013). Doksisiklin plöredezis için iyi bir seçimdir ancak uygulama sırasında anksiyete ve ağrıyı hafifletmek için premedikasyon olarak intraplevral lidokain enjekte edilmelidir (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012).

**Talk:** Kimyasal formülü  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$  olan, inert, üç katmanlı bir magnezyum silikat tabakasıdır. İlk kez 1935'te, Bethune tarafından bir sklerozan ilaç olarak kullanılmıştır (Iwasaki ve ark., 2016; Parmaksız, 2013; Roberts, Neville, Berrisford, Antunes, & Ali, 2011). Bazı ülkelerde talk'ın ticari preparat olarak bulunmaması nedeniyle genellikle OK-432'de kimyasal plöredezis için kullanılmıştır. OK-432, kanser tedavisinde immünoterapötik bir ilaç olarak geliştirilmiş, penisilinle tedavi edilmiş *Streptococcus pyogenes* tip A3'ün liyofilize bir preparatıdır. Ancak talk, yüksek etkinliği ve düşük maliyetinden dolayı dünya çapında plöredezis amacıyla kullanılır. Talk, her ne kadar plevral efüzyonun tedavisinde plöredezis için tercih edilen iyi bir sklerozan ilaç olsa da etkinliğinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır (Iwasaki ve ark., 2016). Talk, plöredezis için günümüzde en çok tercih edilen sklerozan ilaçtır (Çobanoğlu ve diğerleri, 2017). Talk pariyetal ve visseral plevrada inflamasyona neden olarak granulom oluşumu, plevral adezyon ve fibroze yol açar (Tazi-Mezalek ve ark., 2018).

Talk partikülleri mezotelyal hücrelerden IL-8, VEGF ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını, plevral fibrozdan sorumlu temel FGF'yi ve plevral mezotelyal hücre üretimini indükler. Böylece inflamatuvar süreç aktive olarak fibrozis şekillenir (Iwasaki ve ark., 2016; Schwarz, & Star, 2012).

Talk plevral boşluğa 24 saate kadar devam eden nötrofil infiltrasyonuna neden olur. Kemokin IL-8, nötrofil sayısı ile korelasyon gösterir ki bu durum talk'ın nötrofil ve kemokin salınımını başlattığının göstergesidir. Talk'a karşı inflamatuvar yanıt kortikosteroidler tarafından inhibe edilebilir (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012). Talk'ın mezotelyal hücrelerde ve mezotelyal bazal membranda belirgin bir akut hasara neden olduğunu bildirilir. Bununla birlikte, talk'ın,

plöredezisin iyileşme sürecinde erozyona uğramış plevral alanlarda fokal mezotelizasyona neden olduğu da gösterilmiştir (Marchi ve ark., 2006).

Steril ve partikül boyutu 15 µm'den büyük olan talk, intraplevral olarak iki şekilde uygulanır. "Talk pudrası" olarak hazırlanan ilaç ya bir püskürtücü ile torakoskopi yoluyla ya da "talk bulamacı" şeklinde süspansiyon olarak bir toraks tüpü ile uygulanır (Parmaksız, 2013; Roberts ve ark., 2011; Zarogoulidis ve ark., 2013). Bu uygulamalar içerisinde "talk pudrası" diğerine göre az da olsa üstünlük sağlamaktadır (Roberts ve ark., 2011; Zarogoulidis ve ark., 2013).

**Bleomisin:** Antineoplastik ilaçların plöredezis amacıyla kullanımını 1960'lara kadar dayanır (Parmaksız, 2013). Bleomisin, 1970'lerden beri kullanılan *Streptomyces verticillus*'tan elde edilen, DNA ve protein sentezini inhibe ederek sitostatik etki gösteren bir antibiyotiktir. Bleomisin'in sklerozan etkinliği fibrozisle sonuçlanan inflamatuvar yanıtı yol açmasından kaynaklanır (Cirit ve ark., 2000; Parmaksız, 2013). Bleomisinin intraplevral olarak uygulanması ile %31-85 arasında başarı sağlanmaktadır (Cirit ve ark., 2000).

Bleomisin; lenfoma, skuamöz hücreli karsinom, germ hücreli tümör ve malign plevral efüzyon tedavisinde önemli rol oynar. Bleomisinin, tümör hücrelerinde tek ve çift iplikli deoksiribonükleik asit (DNA) kırılmalarına neden olarak hücre döngüsünü kesintiye uğratmaktadır. Bleomisin, pulmoner toksisite, fibroblast aktivasyonu ve fibrozise neden olan bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Pulmoner yan etkiler doza ve yaşa bağlıdır ve altta yatan akciğer hastalığı durumunda daha sıklıkla görülür. Bleomisin hastaların yaklaşık %10'unda akciğer toksisitesine neden olmakta ve klinik olarak öksürük, nefes darlığı, ateş, siyanoz ve akciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Bu bulgulara sahip hastaların yaklaşık %1'inde haftalar ya da aylar sonra pulmoner fibrozis görülür (Moeller, Ask, Warburton, Gaudie, & Kolb, 2008).

Bleomisin esas olarak talk ve tetrasiklin gibi bir kimyasal sklerozan ilaç olarak etki eder (Roberts ve ark., 2011). Her ne kadar intraplevral verilen bleomisin'in %45'i sistematik olarak absorbe edilse de minimal kemik iliği süpresyonuna neden olduğu bildirilir (Parmaksız, 2013; Roberts ve ark., 2011). Ancak bleomisin'in talk'a üstünlüğünü gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (Roberts ve ark., 2010).

**Otolog Kan:** Otolog kan, plevral inflamasyona ve plevral adezyonlara yol açabilen ve fibroze neden olabilen endojen bir sklerozandır. Plöredezis amacıyla ilk olarak Robinson tarafından 1987 yılında, kronik spontan pnömotoraksı tedavi etmek için uygulanmış ve %85 oranında klinik başarı sağlanmıştır. Daha sonra, otolog kan'ın pnömotoraks ve kalıcı hava kaçaklarını sonlandırmada %92 oranında yüksek etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Otolog kan, talk ile karşılaştırıldığında daha az ateş ve ağrıya neden olmakta ve hastaların hospitalizasyon süresini de kısaltmaktadır. Otolog kan alerji, pulmoner ya da sistemik yan etkiye neden olmaz. Bu nedenle otolog kan ile plöredezis, iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir (Keeratichananont, Limthon, & Keeratichananont, 2018).

#### **2.3.4.2.7.3. Plöredezis'in Komplikasyonları**

Sklerozan ilaç uygulanması sonrasında en sık görülen komplikasyonlar plöritik göğüs ağrısı ve vücut ısısında yükselmedir (Firoozbakhsh ve ark., 2012; Yu, 2011). Diğer komplikasyonlar olarak mide bulantısı, solunum yetmezliği ve nadiren de olsa ölüm bildirilir (Yu, 2011).

Genellikle plöredez prosedürü iyi tolere edilmektedir. Bazı olgularda plöredezis prosedürü etkisiz olabilir. Bu nedenle bu olgularda plevral efüzyonu boşaltmak için kalıcı bir toraks tüpü uygulanması veya plörektomi (pariyetal plevranın uzaklaştırılması) gerekebilir. Akciğer nakli gereken hastalarda daha önce plöredez uygulandıysa transplantasyon işlemi daha zor geçer ("Pleurodesis: Definition, procedure", 2020).

Talk'ın göğüs ağrısı, atelektazi, pnömoni, ritim bozukluğu, nefes darlığı, vücut ısısında artma, solunum yetmezliği, trombus, pulmoner emboli ve nadiren ampiyem gibi komplikasyonlara sebep olduğu bildirilir (Çobanoğlu ve ark., 2017). Talk'ın bulamaç ya da püskürtme şeklinde intraplevral uygulanması sonrası akut solunum sıkıntısı görülebilir. Bazı hastalarda solunum yetmezliğine bağlı mekanik ventilasyon gerekir. Talk'ın sistemik absorpsiyonu sonucu inflamatuvar mediyatörle salınır ve sistemik komplikasyonlar oluşur. Talk plöredezisi sonrası ölen bir hastanın otopsisinde, ipsilateral ve kontralateral akciğer dokusunda, beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası dahil tüm organlarda talk kristalleri bulunmuştur (Light, 2000). Talk plöredezisi sonrası serebral hava embolisi de görülmüştür (Parmaksız, 2013).

Bleomisin, orta dereceli vücut ısısında artma, lokalize göğüs ağrısı ve gastrointestinal sistem şikayetlerine yol açar ve plevral emilimi sınırlı olduğu için az miktarda sistemik toksisiteye yol açar (Cirit ve ark., 2000; Roberts ve ark., 2011).

#### **2.3.4.2.7.4. Plöredezisin Değerlendirilmesi**

Plevral invazyona karşı oluşan inflamatuvar cevap mikrovasküler geçirgenliğin artmasına ve değişik derecede efüzyona yol açar. Oksijen radikalleri, araziidonik asit metabolitleri, proteazlar, lenfositler, bağışıklık kompleksleri ve VEGF bu cevapta rol oynar (Bagheri ve ark., 2018).

##### **2.3.4.2.7.4.1. Laboratuvar Analizleri**

Sklerozan ilaçlara cevap olarak mezotelyal hücreler, farklı inflamasyon yollarında önemli rol oynayan çeşitli mediyatörleri salgırlar. Bunlar; IL-8 ve MCP-1 gibi kemokinler, büyüme faktörleri (VEGF, trombositten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF) ve temel FGF, TGF- $\beta$ ) ve diğer mediyatörlerdir. Mezotelyal hücreler plöredeziste anahtar rol oynamasına rağmen nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve kanser hücrelerinin yanı sıra çeşitli mediyatörler de önemli detaylar sergilerler (Mierzejewski ve ark., 2019).

Sklerozan ilaçların, plevral boşluğa uygulanması ile farklı seviyelerde inflamatuvar sitokinler (özellikle IL-8), profibrotik TGF- $\beta$ , VEGF ile nötrofillerin akut inflamatuvar cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Plevral inflamasyona bağlı oluşan mezotel doku hasarı, submezotelyal bölgenin uyarılmasına yol açan sayısız olayı tetikler. Plevral onarım, fibroblastların göçü, endotel hücre proliferasyonu ve ekstraselüler matris birikimi (özellikle tip I ve III kollajen) ile başlar. VEGF'nin inflamasyon ve anjiyogenezde önemli rol oynadığı bu nedenle plevral fibroziste çok önemli olduğu düşünülür (Marchi ve ark., 2012).

**IL-8:** Plevral boşluğa nötrofil akışını indükleyen güçlü bir kemokindir. Normal koşullarda IL-8, mezotelyal hücreler tarafından üretilir ve IL-8'in üretimi, inflamatuvar uyarılara cevap olarak önemli ölçüde artar (Mierzejewski ve ark., 2019). IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik aktiviteye sahiptir. IL-8'in sadece mononükleer fagositler gibi hemopoetik hücreler tarafından değil, aynı zamanda fibroblastlar, hepatositler, endotelial hücreler ve pulmoner epitel gibi çeşitli hücreler

tarafından sentezlendiği bilinir. IL-8 proteazlara karşı dayanıklıdır, uzun süreli bir cevap oluşturur, nötrofilleri bölgeye çeker ve aktive eder. Bu nedenle, IL-8, nötrofil akışı ile karakterize inflamasyonlarda önemli bir araçtır (Boylan ve ark., 1992).

**VEGF:** Bir inflamatuvar mediyatördür ve mezotelyal, inflamatuvar ve kanser hücreleri dahil plevral boşlukta bulunan birçok hücre tarafından salgılanır. İnflamatuvar plevral süreçler sırasında VEGF salınır. Komplike plevral efüzyonlarda ve plevral empiyemde yüksek oranda VEGF'ye rastlanmıştır. VEGF'nin plörededeki rolü belirsizdir. Bir taraftan anjiogenezisi uyaran ve plöredediste adezyon oluşumunu tetikleyen endotel hücrelerini aktive ederken, diğer taraftan vasküler geçirgenliği ve muhtemelen plevral sıvı oluşumunu arttıran en güçlü sitokin olarak görev alır (Mierzejewski ve ark., 2019). VEGF, anjiogenezin ana modülatörüdür. Vasküler geçirgenliği artırmada histaminden çok daha etkilidir ve in-vivo ve in-vitro olarak endotel hücrelerindeki fenestrasyonları indükler. Plevral efüzyonların oluşumundan sorumlu olduğu düşünülür (Ribeiro ve ark., 2009).

**D-Dimer:** Mezotelyal hücreler, plevral pıhtılaşma-fibrinoliz dengesini ve plevral fibrozis sürecinin ilk adımlarını düzenler. Normalde plevranın mezotelyal hücreleri tarafından ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörleri üretilerek içsel bir fibrinolitik aktivite oluşturulur. Bu fibrinolitik aktivite, malign plevral efüzyonlu hastaların çoğunda belirgin bir şekilde artar. Dokuları yok etmek için tümör hücreleri ile plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 tarafından kısmen bloke edilebilen miktarlarda plazminojen aktivatörleri eksprese edilir. Fibrinolitik aktivite D-Dimer seviyeleri ile ifade edilir ve talk plöredezisi uygulanan hastalarda 24 saatten sonra düşüş görülür (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012).

#### **2.3.4.2.7.4.2. Histopatoloji**

Lenfatik damarlar doğrudan parietal plevraya açıldığı için sadece interstisyel boşlukların değil aynı zamanda plevral boşluğun da drenajını yapar. Tavşanlarda ve koyunlarda stoma sıklıkla kümeler halinde gruplanarak geniş bir submezotelyal boşluğa bağlanır. İnterkostal yüzeydeki yoğunluk 100 stoma  $\text{cm}^{-2}$  diyafram üzerinde ise 8.000  $\text{cm}^{-2}$  arasında değişir. Çapları ortalama 1  $\mu\text{m}$  (aralık <1–40  $\mu\text{m}$ ) boyutundadır. İnsanlarda bu boşluklar kesin olarak belirtilmemiştir ancak koyun kadar büyük memelilerde boşluklar vardır. Mezotelyal hücreler sadece yaklaşık 4  $\mu\text{m}$

kalınlıdır. Luminal taraftaki sıkı bağlantılar ile birlikte hücreler arası bileşimin bazal kısmındaki desmozomlarla birbirine bağlanırlar. Mikrovilluslar 1-3 µm uzunluğundadır ve yoğunluğu µm<sup>2</sup> başına 2-30 arasında değişen mezotelyal hücrelerde mikrovilluslar görülür. Bu mikrovilluslar glikoprotein ve hiyalüronik asit yakalamaktadır. Plevranın kalınlığı türler arasında değişir: ince plevralı hayvanlarda (köpekler, tavşanlar ve kediler) submezotelyal interstisyumun kalınlığı pariyetal ve visseral plevra için ortalama 20 µm'dir. Kalın plevralı hayvanlarda (koyun, domuz, atlar ve insanlar) ise yaklaşık 100 µm'dir ve visseral plevraya kıyasla pariyetal plevrada kalınlık yaklaşık beş kat daha ince olmaktadır (Miserocchi, 1997).

### **2.3.5. Plevranın Görüntülü Tanı Yöntemleri ile İncelenmesi**

Radyoloji, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) plevral efüzyonların tanısında kullanılan görüntülü tanı yöntemleridir. Radyolojik bulguları doğrulamak veya olası bulguları kesinleştirmek için ultrasonografi veya BT tercih edilir. Görüntülü tanı yöntemlerinin seçimi klinik bulgulara göre yapılır (Akman, 2003).

#### **2.3.5.1. Radyoloji**

Plevral efüzyonların radyolojik görünümü, hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya lokalize olmasına ve miktarına göre değişir. Plevral sıvı interlober aralıklara yayılabilmekte ve sıvının lokal veya genel olmasına göre radyolojik bulgular farklılık göstermektedir (Akman, 2003). Toraksın değerlendirilmesinde temelde ventrodorsal (VD) ve lateral radyografiler alınır (Sönmez, 2005). Plevradaki sıvısı az miktarda ise radyolojik tanı güçleşir. Bu durumda en uygun değerlendirme sağ ya da sol lateral radyografiler üzerinde yapılır (Akman, 2003).

Plevral efüzyonlu olguların standart VD ve lateral toraks radyografilerinde genellikle kostofrenik açının silinmesi ve homojen bir opaklık görülür. İnterlobar alanlar bikonveks opasite olarak görülür ve tümör dokusunu taklit eder (Karkhanis, & Joshi, 2012).

#### **2.3.5.2. Ultrasonografi**

Non-invazif ve kolaylıkla uygulanabilen bir görüntülü tanı yöntemidir. Ultrasonografinin tek dezavantajı, yöntemin tanıdaki duyarlılığının incelemeyi yapan



kişinin deneyimine bağlı olmasıdır. Plevranın ultrasonografik muayenesinde, 5-7 MHz'lik lineer veya konveks probalar kullanılmalıdır. Plevral boşlukta serbest veya lokal sıvının tanısında ve sıvı ile plevral kalınlaşmanın ayırımında fayda sağlar. Ultrasonografi ile transüdat ve eksüdat farklı bulgular gösterir. Transüdat anekoik sıvı şeklinde görülür. Eksüdat ise anekoik, bağ doku içeren anekoik, heterojen veya homojen ekojenik yapı içeren sıvı özelliğinde olur. Ultrasonografi rehberliğinde sıvıların tedavi amacıyla aspirasyonu yapılabilmektedir (Akman, 2003). Plevral efüzyon tedavisi sonrası hipoekoik bir yapı olarak plevral kalınlaşma da ultrasonografi ile belirlenebilir. Plevral kalınlaşma toraksın posterolateral kısmı boyunca bulunan hipoekoik yapılar olarak görünür (Tazi-Mezalek ve ark., 2018).

#### **2.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT, plevral efüzyon sürecini belirlemek ve tanıyı doğrulamak için yardımcı olur. Lokal seyreden efüzyonlar; empiyem, hemotoraks veya tüberküloz gibi yoğun plevral inflamasyon sonucu görülür (Karkhanis, & Joshi, 2012). Plevral hastalıklarda BT incelemesinin amacı, plevra ve parankim tutulumunu ayırt etmek, plevral sıvıya neden olan kitlesel lezyonların tanısına da katkıda bulunmaktır. BT'nin avantajı; mediastinal plevra dahil olmak üzere tüm plevral komponentlerin kesitsel değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır (Akman, 2003). Kontrastlı BT'te, plevral sıvı birikimi ile visseral ve parietal plevranın kontrastlanması gözlemlenebilir. Bunun yanı sıra BT, parankimal akciğer lezyonları, kitleler ve mediastinal lenf düğümlerini belirlemede yardımcı olur (Karkhanis, & Joshi, 2012). Ayrıca eksüdat ve transüdat ayrımı, plevral nodüller, plevrada kalınlaşma, lokal sıvı varlığı, inflamasyon sonucu ekstraplevral yağlı dokularda dansite artımı gibi ayırıcı tanıda faydalı olabilecek bulgular BT ile görülebilir (Akman, 2003).

#### **2.3.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG plevral efüzyonların tanısında kullanılan bir görüntüleme tekniği değildir. Plevra hastalıklarında MRG'nin tanı değeri sınırlıdır. MRG, plevra tümörlerinde ve özellikle malign mezotelyomanın toraks duvarı, diyafragma gibi komşu dokulara yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilir (Akman, 2003).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onamı alınmıştır (Karar no: 2019-11/02) (Ek 1).

Çalışmada cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin toplam 18 adet (n=18), erişkin, yaklaşık 300 g ağırlığında Wistar Albino sıçan kullanıldı. Bu sıçanların her birinin sağ plevral boşluğu plöredezis işlemi için kullanıldı. Sıçanlar 3 gruba ayrılarak, grup 1'deki (GR1) (n=6) sıçanların sağ plevral boşluğuna otolog kan, grup 2'deki (GR2) (n=6) sıçanların sağ plevral boşluğuna talk ve grup 3'deki (GR3) (n=6) sıçanların sağ plevral boşluğuna bleomisin verilerek plöredezis işlemi gerçekleştirildi (Tablo 1).

Tüm gruptaki sıçanlarda, plöredezis öncesinde (0. gün) radyolojik muayene ile hematolojik, kan gazı ve biyobelirteç analizleri yapıldı. Plöredezis sonrasında (0. gün) yine tüm gruptaki sıçanlarda sadece radyolojik muayeneler gerçekleştirildi. Plöredezis sonrası 7 ve 15. günlerde plöredezis öncesi yapılan laboratuvar analizleri radyolojik muayeneler tekrarlandı. Tüm gruptaki sıçanlar 15. günde dekapitasyonla kurban edildi ve histopatolojik inceleme için toraks boşluğundan numuneler alındı. Plöredezis işlemi esnasında, hemen sonrasında ya da çalışma devam ederken ölen sıçanların yerine yeni sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Gruptaki sıçanlara 0, 7 ve 15. günlerde yapılan tüm muayene ve analizler Tablo 2'de belirtilmektedir.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının dağılımı.

GRUPLAR	n sayısı	PLÖREDEZİS AMACIYLA KULLANILAN SIVI YA DA İLAÇ
GR1	6	Otolog kan
GR2	6	Talk
GR3	6	Bleomisin

**Tablo 2.** Gruplardaki sıçanlara plöredezis öncesi ve sonrası 0. gün ile 7 ve 15. günde yapılanlar.

GRUPLAR	0. gün		7. gün	15. gün
	Plöredezis öncesi	Plöredezis sonrası		
GR1	Rad, Hem, KG, BBA	Rad	Rad, Hem, KG, BBA	Rad, Hem, KG, BBA, HP
GR2	Rad, Hem, KG, BBA	Rad	Rad, Hem, KG, BBA	Rad, Hem, KG, BBA, HP
GR3	Rad, Hem, KG, BBA	Rad	Rad, Hem, KG, BBA	Rad, Hem, KG, BBA, HP

**Rad:** Radyolojik muayene, **Hem:** Hematolojik analiz, **KG:** Kan gazı analizi, **BBA:** Biyobelirteç analizi, **HP:** Histopatolojik inceleme.

### 3.1. Klinik Muayene

Tüm gruplardaki sıçanların klinik muayeneleri yapılarak dakikadaki pulzasyon ve respirasyon sayıları, vücut sıcaklıkları, mukozal membran renkleri ve kapiller dolum süreleri ile dijital bir monitör yardımıyla (838 PM<sup>®</sup>, Hasvet, Antalya) SpO<sub>2</sub> düzeyleri belirlendi.

### 3.2. Hematolojik Analizler

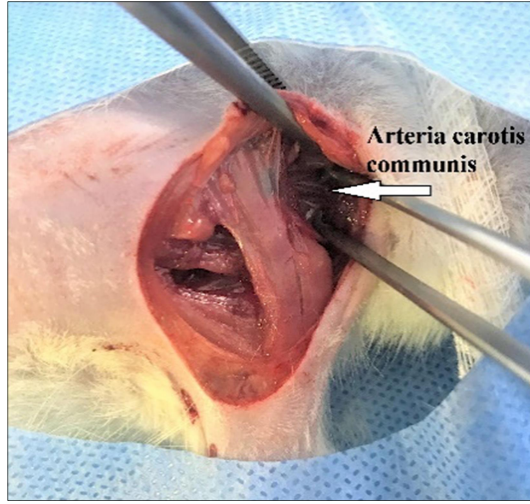
Hematolojik analizler için sıçanların boyun bölgesinden venöz cutdown yapılarak 18 gauge yeşil renk kanül ile vena jugularis dexter / sinister'den 0,5 ml'lik steril etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüpe venöz kanlar alındı (Şekil 7). Cutdown yapmadan önce bölgenin tıraşı yapıldı ve derinin antisepsisi sağlandı. Bu işlem preoperatif 0. Gün, postoperatif 7 ve 15. günlerde tekrarlandı. Hematolojik analizleri kan sayım cihazında (BC-5000 Vet<sup>®</sup>, Mindray, Türkiye) yapıldı. Hematolojik parametre olarak total lökosit (WBC), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), monosit (Mon), eozinofil (Eos), bazofil (Bas), eritrosit (RBC), hematokrit (Hct), hemoglobin (Hgb) ve trombosit (PLT) değerleri ele alındı.



**Şekil 7.** Hematolojik analiz için vena jugularis'ten cutdown yapılarak sıçandan kan alınması.

### 3.3. Kan Gazı Analizleri

Kan gazı analizi için arteriyel cutdown yapılarak arteria carotis communis dexter / sinister'den 22 gauge steril 2,5 ml'lik sodyum sitratlı spesifik kan gazı enjektörüne 1 ml arteriyel kan alındı (Şekil 8). Preoperatif 0. gün, postoperatif 7 ve 15. günlerde bu işlem tekrarlandı. Cutdown işlemi sonrasında arteriyel kanamayı durdurmak için kanama durana kadar adrenalin emdirilmiş steril gazlı bez ile bölgeye basınçlı tampon yapıldı. Alınan arteriyel kanlar, spesifik kan gazı kiti (Radiometer®, Türkiye) ve cihazı (ABL-9®, Radiometer, Danimarka) kullanılarak analiz edildi. Kan gazı cihazında arteriyel kanın pH, parsiyel oksijen basıncı (pO<sub>2</sub>), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>), bikarbonat (HCO<sub>3</sub>), sodyum (Na<sup>+</sup>), potasyum (K<sup>+</sup>), kalsiyum (Ca<sup>++</sup>), klor (Cl<sup>-</sup>) ve hidrojen (H<sup>+</sup>) iyon düzeyleri ölçüldü.



Şekil 8. Kan gazı analizi için cutdown yöntemle sıçandan arteriyel kan alınma işlemi.

### 3.4. Biyobelirteç Analizleri

Hematoloji analiz için daha önce EDTA'lı tüplere alınan preoperatif 0. gün ile postoperatif 7 ve 15. günlerdeki kanların kalan miktarı santrifüj cihazında (SH120®, Yuda, Çin) 3.000 devirde 5 dk. santrifüj edildi ve kanların plazma kısımları çıkarıldı. Plazmalar ayrı ependorflara alınarak biyobelirteç analizleri yapılmaya kadar -20°C'ta saklandı.

Plazmaların IL-8, VEGF, D-Dimer düzeyleri ticari bir firmanın (Sunredbio®, Çin) sıçana spesifik kitleri kullanılarak [IL-8 (Katalog no: 201-11-0138), VEGF (Katalog no: 201-11-0660), D-Dimer (Katalog no: 201-11-1666)] ELISA testi ile

analiz edildi. Kitlerin ölçüm aralıkları IL-8 için 2-600 ng/L; D-Dimer için 6-180 ng/mL ve VEGF için 11-3000 ng/L idi.

### 3.5. Anestezi

Sedasyon amacıyla tüm sıçanlara xylazin HCl (Basilazin<sup>®</sup>, baVet, İstanbul) (9 mg/kg, im) yapıldı. Sedasyon sonrası ketamin HCl (Keta-Control<sup>®</sup>, Doğa İlaç, İstanbul) (50 mg/kg, im) ile sıçanların genel anestezileri sağlandı.

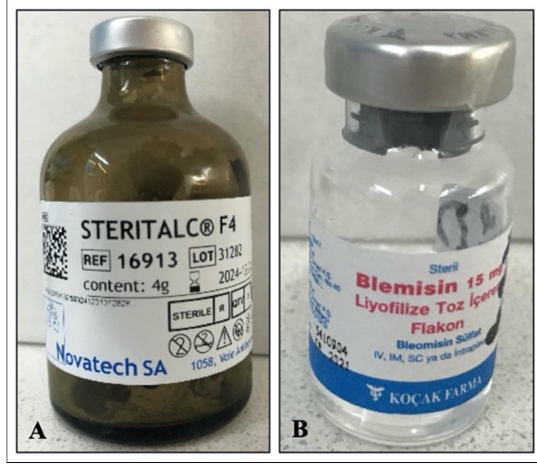
### 3.6. Plöredezis Tekniği

Plöredezis öncesi sol toraks duvarı üzerine operasyon masasına yatırılan sıçanların sağ lateral toraks duvarları tıraş edildi. Plöredezis için toraksa giriş yapılacak bölgenin antisepsisi sağlandı ve cerrahi hazırlığı yapıldı. Sıçanların sağ toraks duvarı 7. interkostal alanından 18 no anjioket ile kuralına uygun olarak torakosentez işlemi gerçekleştirildi (Şekil 9).



Şekil 9. Sağ toraks duvarı 7. interkostal alandan 18 no anjioket ile yapılan torakosentez işlemi.

Plöredezis için GR1'de kullanılacak otolog kan sıçanın kendi kanı olacağı için öncelikle sıçanın vena jugularis'inden steril bir enjektöre alındı ve 3 ml/kg olarak intraplevral torakosentez sonrası verildi. GR2'de uygulanılacak talk (Steritalc<sup>®</sup> F4, Novatech SA, Fransa) flakonluk hazır toz preparat (Şekil 10A) olduğu için 50 ml %0,9'luk izotonik NaCl flakona enjekte edilerek talk çözeltisi hazırlandı ve 60 mg/kg dozda intraplevral verildi. GR3'teki sıçanlara da torakosentez sonrası 5 IU/kg dozda bleomisin (Blemisin<sup>®</sup>, Koçak Farma, İstanbul) (Şekil 10B) intraplevral uygulandı.



Şekil 10. Plöredezis amaçlı kullanılan sklerozan ilaçlar. **A.** Talk, **B.** Bleomisin.

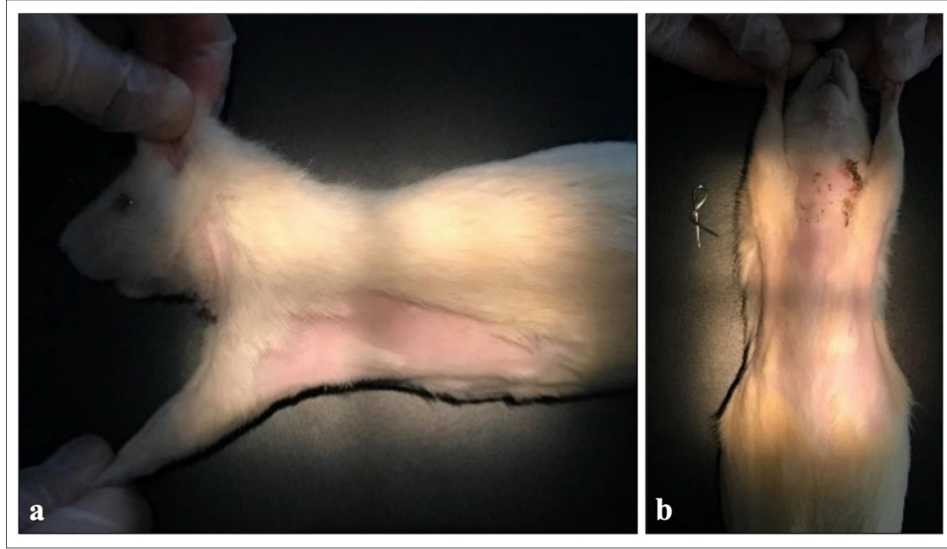
### 3.7. Plöredezis Sonrası

Tüm gruplardaki sıçanlara plöredezis sonrası 7 gün süreyle günde bir kez olacak şekilde 10 mg/kg dozda im. enrofloksasin (Baytril®, Bayer, İstanbul) uygulandı. Tüm sıçanların hematolojik ve biyobelirteç analizleri için 7 ve 15. günlerde vena jugularis'ten venöz kanları, kan gazı analizleri için de arteria carotis communis'ten arteriyel kanları alındı. Yine gruplardaki tüm sıçanların 7 ve 15. günlerde VD ile lateral pozisyonlarda toraks radyografileri çekildi. Tüm sıçanların 15. günde sakrifikasyonları yapıldı.

### 3.8. Radyolojik Muayene

Sabit ve tek tüplü röntgen cihazı (838R®, Hasvet, Türkiye) ve bilgisayarlı radyoloji sistemi (FCR Prima T2®, Fujifilm, Japonya) kullanılarak sıçanların sağ lateral ve VD pozisyonlarda radyografileri alındı (Şekil 11). Radyografiler, her bir sıçandan pre- ve postoperatif 0. gün ile postoperatif 7 ve 15. günlerde olmak üzere 4 kez alındı.

Radyolojik olarak, radyografiler üzerinde akciğer deseni (alveolar, bronşiyel ve intersitisyel), akciğer loplarnın etkilenim noktaları, plevral efüzyon ve pnömotoraks varlığı ile birlikte diğer sekonder patolojiler değerlendirildi.



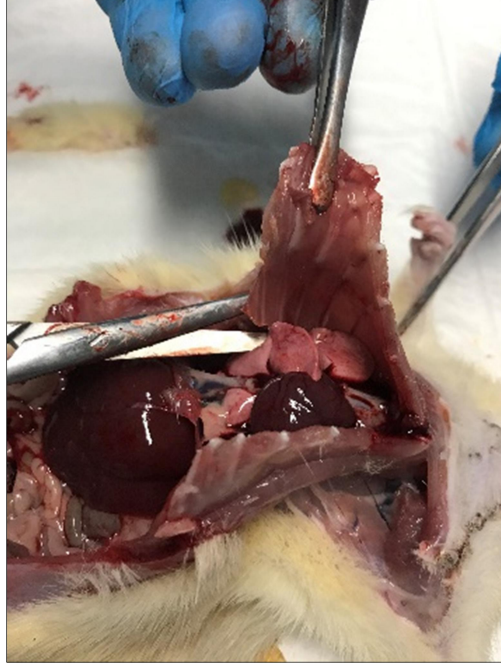
**Şekil 11.** Sıçanlarda toraksın radyolojik incelemesi için sağ lateral (a) ve VD (b) toraks radyografilerinin alınması.

### 3.9. Histopatolojik İnceleme

Çalışma süresi sonunda gruptaki tüm sıçanların servikal dislokasyonla sakrifikasyonları yapıldı ve nekropsileri gerçekleştirildi. Nekropside plevral boşluk ve toraks içindeki organlar aynı kişi tarafından makroskopik olarak incelendi ve elde edilen bulgular kayıt edildi.

Histopatolojik inceleme için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan destek alındı. Mikroskopik inceleme için alınan akciğer ve plevral doku örnekleri (%10'luk formol içerisinde konuldu. Parafine gömme işlemleri sonrasında dokulardan mikrotom ile uygun kesitler alındı ve preparatlar hazırlandı. Preparatlar hematoksilin eozin (H&E) ile boyandı ve kör bakı ile ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Değerlendirmelerde kriter olarak yangı ve selülarite (hücre sayısı ve tipi) ele alındı (0: selülarite ve neovaskülarizasyon yok, 1: hafif selülarite ve neovaskülarizasyon, 2: orta selülarite ve neovaskülarizasyon, 3: şiddetli selülarite ve neovaskülarizasyon). Ayrıca fibrozis varlığı da skorlandırıldı (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli).





Şekil 12. Mikroskopik inceleme için nekropsi sonrası plevral dokudan örnek alınması.

### 3.10. İstatistiksel Analizler

Grupların klinik muayene, hematolojik, kan gazı ve biyobelirteç analiz bulgularının ortalama ve standart sapma değerlerinin hesaplamaları Office 2016 Excel programı (Microsoft®, ABD) kullanılarak yapıldı.

İstatiksel analizlerde ise SPSS 23.0 versiyon (IBM®, IBM Corporation, ABD) istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

Çalışmadan ele alınan parametrelere ait uygulanan analiz yöntemleri aşağıda verilmektedir.

- **SpO<sub>2</sub>, Hematoloji, Kan Gazı ve Biyobelirteç Analizleri**

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda;

SpO<sub>2</sub>, hematolojik ve kan gazı parametreleri ile biyobelirteç (IL-8, VEGF ve D-Dimer) değerlerinin ölçüm zamanları (0, 7 ve 15. günler) arasındaki fark yönünden karşılaştırmaları normal dağılıma uyduğu için “tek yönlü varyans analizi” ile gerçekleştirildi. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalar için “Tukey testi” ile analizler yapıldı.

- **Histopatolojik Muayene**

Histopatolojik bulguların gruplar arası değerlendirmelerinde; fibrozis, inflamasyon, adezyon bantları, multifokal fibrozis, plevrada yaygın fibrozis, mezotelyal hücre proliferasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve apse formasyonu



bulgularının anlamlılıkları “Kruskall Wallis testi” ile analiz edildi. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalar için “Dunn’s testi” kullanıldı. Plevra kalınlığı bulgularının gruplar arası karşılaştırmasında da “Fisher’s exact testi” ile analizler gerçekleştirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmadaki gruplarda yer alan sıçanların klinik muayene, laboratuvar analiz, radyolojik ve histopatolojik inceleme ile istatistiksel analiz bulguları aşağıda sırasıyla verilmektedir.

### 4.1. Klinik Muayene Bulguları

Tüm gruplardaki sıçanlara ait 0. gündeki pulzasyon, respirasyon ve vücut sıcaklığı bulguları normal referans aralığındaydı. Bu muayene bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'te verilmektedir. Sıçanlara ait tabloda verilmeyen kapiller dolun süresi ve mukozal membran rengi bulguları kontrol gününde normal olarak tespit edildi.

Tüm gruplardaki sıçanlara ait SpO<sub>2</sub> değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4'te verilmektedir. Bu değerler incelendiğinde; GRIII'ün 7. gününe ait değerlerinin referans aralığı altında, diğer tüm değerlerin ise referans aralığında olduğu saptandı.

**Tablo 3.** Gruplardaki sıçanların vital parametrelerine ait 0. gün ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
Pulzasyon (dk)	86 ± 3	115 ± 21	102 ± 24	70-120
Respirasyon (dk)	92 ± 15	83 ± 3	86 ± 5	71-146
Vücut Sıcaklığı (°C)	35 ± 0,6	35 ± 1,29	35 ± 0,4	35-37

**Tablo 4.** GRI, GRII ve GRIII'e ait SpO<sub>2</sub> ortalama ve standart sapma değerleri.

KONTROL GÜNÜ	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
0. gün	96,53 ± 2,6	98,23 ± 0,82	97,16 ± 1,54	95-100
7. gün	98,63 ± 12,86	96,96 ± 2,35	*94,01 ± 9,46	95-100
15. gün	95,95 ± 2,65	97,25 ± 3,44	95,45 ± 6,17	95-100

\*: Referans aralığı dışında.

**İstatiksel olarak;** SpO<sub>2</sub> değerleri açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada anlamlı fark belirlenmedi ( $p=0,290$ ).

#### 4.2. Hematolojik Analiz Bulguları

Parametrelerin 0. gündeki ortalama değerlerine göre; GRI ve GRII'de Hgb, GRI'de de PLT değerinin referans aralığının altında olduğu, diğer tüm parametrelere ait değerlerin ise tüm gruplarda referans aralığında olduğu görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların 0. güne ait hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ( $10^3/mm^3$ )	3,04 ± 2,66	4,08 ± 2,02	6,62 ± 3,05	1,96-8,25
Neu ( $10^3/mm^3$ )	1,22 ± 1,22	1,90 ± 1,05	2,77 ± 1,82	0,22-6,3
Lym ( $10^3/mm^3$ )	1,37 ± 1,25	3,14 ± 1,84	2,85 ± 1,01	0,91-12,2
Mon ( $10^3/mm^3$ )	0,23 ± 0,23	0,36 ± 0,30	0,68 ± 0,30	0,08-2,3
Eos ( $10^3/mm^3$ )	0,15 ± 0,11	0,25 ± 0,27	0,20 ± 0,12	0,01-1,01
Bas ( $10^3/mm^3$ )	0,05 ± 0,06	0,07 ± 0,05	0,11 ± 0,05	0-0,2
RBC ( $x10^6/mm^3$ )	7,62 ± 7,34	6,88 ± 2,45	8,26 ± 0,68	5,27-9,65
Hgb (gr/dL)	*131 ± 18,57	*133,83 ± 46,49	158,16 ± 9,02	137-176
Hct (%)	40,35 ± 5,69	38,85 ± 13,36	45,86 ± 2,31	32,6-52,5
PLT ( $10^3/mm^3$ )	*202,33 ± 101,87	494,16 ± 382,70	377,66 ± 272,74	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, \*: Referans aralığı dışında.

Parametrelerin 7. gündeki ortalama değerlere göre; tüm gruplarda Hgb değerleri ve sadece GRI'de PLT değeri referans aralığı altındaydı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların 7. güne ait hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ( $10^3/mm^3$ )	4,48 ± 2,42	7,93 ± 2,85	4,33 ± 3,28	1,96-8,25
Neu ( $10^3/mm^3$ )	1,76 ± 0,76	2,93 ± 1,03	1,97 ± 1,56	0,22-6,3
Lym ( $10^3/mm^3$ )	2,04 ± 1,29	4,14 ± 1,38	1,70 ± 1,47	0,91-12,2
Mon ( $10^3/mm^3$ )	0,39 ± 0,38	0,41 ± 0,35	0,27 ± 0,22	0,08-2,3
Eos ( $10^3/mm^3$ )	0,20 ± 0,07	0,34 ± 0,15	0,27 ± 0,37	0,01-1,01
Bas ( $10^3/mm^3$ )	0,05 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,10 ± 0,07	0-0,2
RBC ( $x10^6/mm^3$ )	6,76 ± 0,34	6,58 ± 0,72	5,57 ± 2,64	5,27-9,65
Hgb (gr/dL)	*131,83 ± 8,23	*132,16 ± 12,22	*129,66 ± 10,32	137-176
Hct (%)	38,18 ± 2,04	38,06 ± 3,84	36,7 ± 3,71	32,6-52,5
PLT ( $10^3/mm^3$ )	*202,66 ± 74,22	397 ± 451,22	392,66 ± 352,06	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, \*: Referans aralığı dışında.

15. günde; ortalama değerlere göre tüm gruplardan Hgb değerlerinin referans aralığının altındayken diğer tüm parametrelerin gruplarda referans aralığında olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların 15. güne ait hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )	2,22 ± 0,85	2,97 ± 1,95	3,05 ± 1,98	1,96-8,25
Neu ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0,81 ± 0,26	1,02 ± 0,58	1,28 ± 0,78	0,22-6,3
Lym ( $10^3/\text{mm}^3$ )	1,06 ± 0,52	1,55 ± 1,13	1,29 ± 0,87	0,91-12,2
Mon ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0,21 ± 0,16	0,18 ± 0,08	0,3 ± 0,24	0,08-2,3
Eos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0,07 ± 0,04	0,13 ± 0,17	0,07 ± 0,04	0,01-1,01
Bas ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,10 ± 0,09	0-0,2
RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	6,32 ± 0,75	6,87 ± 0,77	6,18 ± 0,41	5,27-9,65
Hgb (gr/dL)	*128 ± 13,89	*135,83 ± 12,18	*120,83 ± 4,44	137-176
Hct (%)	38,36 ± 4,23	39,58 ± 3,81	35,15 ± 1,48	32,6-52,5
PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ )	396,16 ± 446,75	330,66 ± 256,77	615,16 ± 491,30	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, \*: Referans aralığı dışında.

### İstatistiksel olarak;

Hematolojik parametrelerin ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirmesinde;

GRI'de eozinofil için ölçüm zamanları arasında fark anlamlıydı ( $p=0,05$ ). Anlamlılık 7 ve 15. günler arasında saptandı ( $p=0,045$ ).

GRII'de nötrofil ( $p=0,009$ ), lenfosit ( $p=0,027$ ), hemoglobin ( $p=0,038$ ) ve hematokrit ( $p=0,029$ ) için ölçüm zamanları arasında fark anlamlıydı. Anlamlılık; nötrofil ( $p=0,007$ ) ve lenfosit ( $p=0,022$ ) için 7 ve 15. günler arasında iken, hemoglobin ( $p=0,041$ ) ve hematokrit ( $p=0,028$ ) için 0 ve 7. günler arasındaydı.

GRIII'te monosit ( $p=0,028$ ), eritrosit ( $p=0,026$ ), hemoglobin ( $p<0,001$ ) ve hematokrit ( $p<0,001$ ) için ölçüm zamanları arasında fark anlamlıydı. Anlamlılık; monosit için 0 ve 7. günler arasında ( $p=0,042$ ), hemoglobin ( $p<0,001$ ) hematokrit için 0 ve 7. günler ile 0 ve 15. günler arasındaydı.

Hematolojik parametrelerin ölçüm zamanları yönünden gruplar arası karşılaştırmalarında;

Monosit için 0. günde anlamlı fark ( $p=0,044$ ) vardı. Bu fark sadece 0. günde GRI ve GRIII arasında anlamlıydı ( $p=0,04$ ).

Hemoglobin için 0. günde anlamlı fark ( $p=0,009$ ) vardı. Bu fark 0. günde GRI ve GRIII ile ( $p=0,008$ ) GRI ve GRII arasında ( $p=0,05$ ) anlamlıydı.

Lenfosit için 7. günde anlamlı fark ( $p=0,017$ ) saptandı. Bu fark 7. günde GRI ve GRII ile ( $p=0,048$ ) GRII ve GRIII arasında ( $p=0,021$ ) anlamlıydı.

### 4.3. Kan Gazı Analiz Bulguları

Grupların kan gazı parametrelerine ait ortalama ve standart sapma değerleri 0, 7 ve 15. günlerde incelendiğinde;

0. günde  $pCO_2$  ve  $Ca^{++}$  değerlerinin GRII ve GRIII'te,  $pO_2$  değerlerinin tüm gruplarda referans aralığının üstünde olduğu gözlemlendi.  $K^+$  değerinin GRI'de ve  $Cl^-$  değerinin ise GRII'de referans aralığının altında olduğu görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların 0. güne ait kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
pH	7,41 ± 0,09	7,36 ± 0,02	7,35 ± 0,05	7,35-7,49
$pCO_2$ (mm/Hg)	5,89 ± 1,83	*6,22 ± 0,55	*6,76 ± 0,61	4,6-5,9
$pO_2$ (mm/Hg)	*15,3 ± 5,58	*16,73 ± 3,65	*14,23 ± 3,20	10,6-13,3
$HCO_3^-$ (mmol/L)	27,05 ± 4,11	26,56 ± 1,64	27,88 ± 2,83	22-28
$K^+$ (mmol/L)	*4,02 ± 0,35	5,07 ± 0,38	4,92 ± 0,97	4,6-5,5
$Na^+$ (mmol/L)	136 ± 8,36	134,5 ± 2,73	137 ± 1,67	132-154
$Ca^{++}$ (mmol/L)	1,27 ± 0,22	*1,43 ± 0,04	*1,42 ± 0,05	0,9-1,3
$Cl^-$ (mmol/L)	105 ± 3,79	*99,16 ± 2,99	100,66 ± 2,16	100-110

$pCO_2$ : Parsiyel karbondioksit basıncı,  $pO_2$ : Parsiyel oksijen basıncı,  $HCO_3^-$ : Bikarbonat,  $K^+$ : Potasyum,  $Na^+$ : Sodyum,  $Ca^{++}$ : Kalsiyum,  $Cl^-$ : Klor, \*: Referans aralığı dışında.

7. günde  $pCO_2$  ve  $Ca^{++}$  değerlerinin GRII ve GRIII'te,  $pO_2$ ,  $HCO_3^-$ ,  $Ca^{++}$  değerlerinin tüm gruplarda referans aralığının üstünde olduğu,  $K^+$  değerinin GRII'de,  $Cl^-$  değerinin GRII ve GRIII'te referans aralığının altında olduğu gözlemlendi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grupların 7. güne ait kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
pH	7,51 ± 0,13	7,38 ± 0,07	7,40 ± 0,05	7,35-7,49
pCO <sub>2</sub> (mm/Hg)	4,99 ± 1,48	*7,05 ± 1,60	*6,87 ± 0,85	4,6-5,9
pO <sub>2</sub> (mm/Hg)	*18,55 ± 4,35	*13,86 ± 2,59	*13,83 ± 5,08	10,6-13,3
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	*29,38 ± 7,26	*30,81 ± 2,93	*32,18 ± 2,51	22-28
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4,65 ± 0,39	*4,08 ± 0,83	4,93 ± 0,21	4,6-5,5
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	137,83 ± 2,78	134,83 ± 2,71	133,33 ± 1,50	132-154
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	*1,39 ± 0,13	*1,42 ± 0,14	*1,40 ± 0,06	0,9-1,3
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	107,5 ± 2,73	*96,66 ± 1,36	*96,16 ± 2,22	100-110

pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, pO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, K<sup>+</sup>: Potasyum, Na<sup>+</sup>: Sodyum, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Cl<sup>-</sup>: Klor, \*: Referans aralığı dışında.

15. günde pCO<sub>2</sub> ve Ca<sup>++</sup> değerlerinin tüm gruplarda, pO<sub>2</sub> değerinin GRII'de, HCO<sub>3</sub> değerinin GRI ve GRIII'te referans aralığının üstünde olduğu, pH değerinin GRI ve GRII'de, pO<sub>2</sub> değerinin GRI'de, K<sup>+</sup> değerinin GRII ve GRIII'te, Cl<sup>-</sup> değerinin ise tüm gruplarda referans aralığının altında olduğu tespit edildi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların 15. Güne ait kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

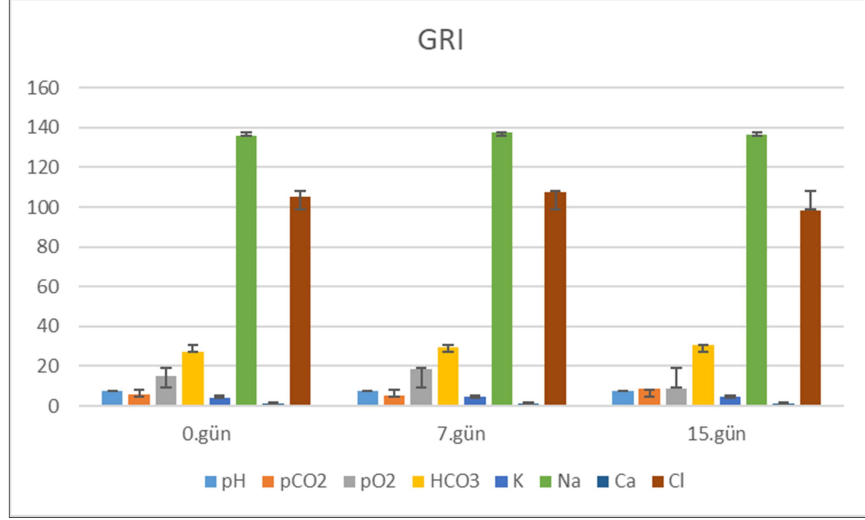
PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
pH	*7,29 ± 0,13	*7,26 ± 0,15	7,39 ± 0,09	7,35-7,49
pCO <sub>2</sub> (mm/Hg)	*8,46 ± 2,09	*8,25 ± 2,31	*6,71 ± 2,13	4,6-5,9
pO <sub>2</sub> (mm/Hg)	*8,91 ± 6,55	*16,05 ± 6,08	11,95 ± 4,45	10,6-13,3
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	*30,4 ± 6,00	27,75 ± 5,90	*29,5 ± 3,56	22-28
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4,89 ± 0,64	*4,22 ± 0,43	*4,38 ± 1,58	4,6-5,5
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	136,6 ± 3,20	136 ± 2,60	135,16 ± 4,16	132-154
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	*1,44 ± 0,04	*1,47 ± 0,08	*1,37 ± 0,08	0,9-1,3
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	*98,33 ± 3,38	*97,66 ± 2,73	*98,66 ± 3,61	100-110

pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı, pO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, K<sup>+</sup>: Potasyum, Na<sup>+</sup>: Sodyum, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Cl<sup>-</sup>: Klor, \*: Referans aralığı dışında.

Grupların parametrelerine ait (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup>) ortalama değerler ayrı olarak 0, 7 ve 15. günlerde karşılaştırıldığında;

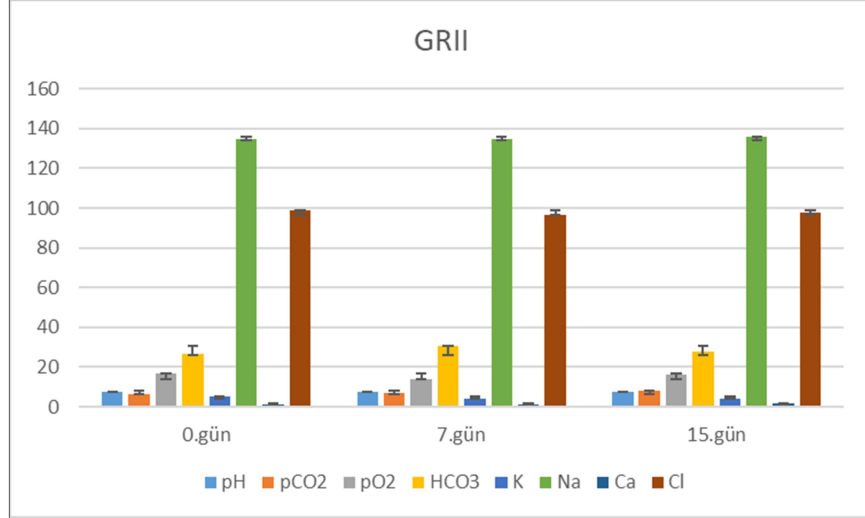
GRI'de; pH seviyesinde belirgin bir değişiklik olmadığı, pCO<sub>2</sub> seviyesinin 7. günde azaldığı ancak 15. günde arttığı, pO<sub>2</sub> seviyesinin 7. günde arttığı ve 15. günde azaldığı görüldü. HCO<sub>3</sub>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>+</sup> seviyelerinin günden güne arttığı, Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> seviyelerinin 7. günde arttığı ve 15. günde ise azaldığı gözlemlendi (Grafik 1).

**Grafik 1.** GRI'e ait 0, 7 ve 15. günlerdeki pH, pCO<sub>2</sub> (mm/Hg), pO<sub>2</sub> (mm/Hg), HCO<sub>3</sub> (mmol/L), K<sup>+</sup> (mmol/L), Na<sup>+</sup> (mmol/L), Ca<sup>+</sup>(mmol/L) ve Cl<sup>-</sup> (mmol/L) parametrelerinin ortalama değerleri.



GRII'de; pH seviyesinde değişiklik saptanmadı. pCO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>+</sup> seviyesinin günden güne arttığı, pO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> seviyelerinin ise 7. günde azalırken 15. günde neredeyse başlangıç seviyesine geldiği görüldü. HCO<sub>3</sub> seviyesi ise 7. günde artış, 15. günde de azalış gösterdi (Grafik 2).

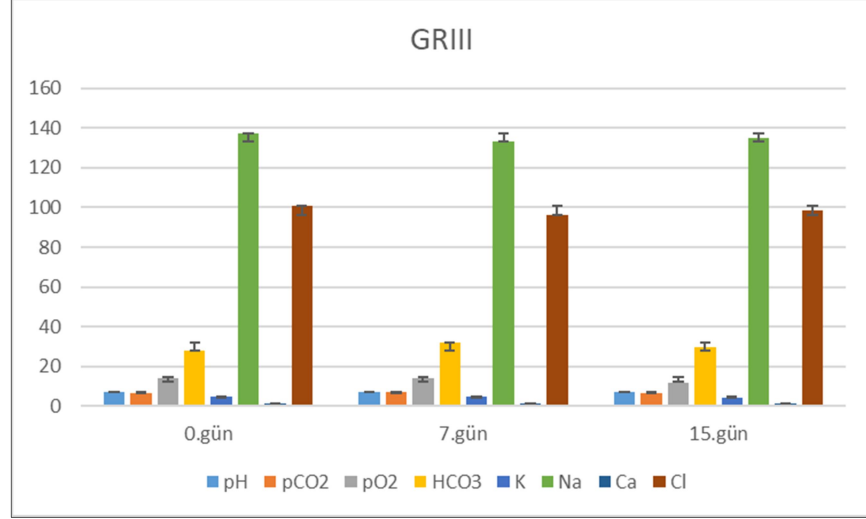
**Grafik 2.** GRII'e ait 0, 7 ve 15. günlerdeki pH, pCO<sub>2</sub> (mm/Hg), pO<sub>2</sub> (mm/Hg), HCO<sub>3</sub> (mmol/L), K<sup>+</sup> (mmol/L), Na<sup>+</sup> (mmol/L), Ca<sup>+</sup>(mmol/L) ve Cl<sup>-</sup> (mmol/L) parametrelerinin ortalama değerleri.



GRIII'te; pH, pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>+</sup> seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. pO<sub>2</sub> seviyesi günden güne azaldı. HCO<sub>3</sub> seviyesinde 7. günde artış 15.

günde de azalma görüldü. Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> seviyeleri 7. günde azalırken 15. günde arttı (Grafik 3).

**Grafik 3.** GRIII'e ait 0, 7 ve 15. günlerdeki pH, pCO<sub>2</sub> (mm/Hg), pO<sub>2</sub> (mm/Hg), HCO<sub>3</sub> (mmol/L), K<sup>+</sup> (mmol/L), Na<sup>+</sup> (mmol/L), Ca<sup>+</sup>(mmol/L), Cl<sup>-</sup> (mmol/L) parametrelerinin ortalama değerleri.



### İstatistiksel olarak;

Kan gazı değerlerinin ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirmede;

GRI'de; pH ( $p=0,024$ ), pCO<sub>2</sub> ( $p=0,013$ ), pO<sub>2</sub> ( $p=0,027$ ), K<sup>+</sup> ( $p=0,018$ ), Cl<sup>-</sup> ( $p=0,001$ ) için ölçüm zamanları arasında anlamlı fark vardı. Anlamlılık; pH için 7 ve 15. günler arasında ( $p=0,018$ ), pCO<sub>2</sub> için 7 ve 15. günler arasında ( $p=0,013$ ), pO<sub>2</sub> için 7 ve 15. günler arasında ( $p=0,023$ ), K<sup>+</sup> için 0 ve 15. günler arasında ( $p=0,017$ ), Cl<sup>-</sup> için 0 ile 15. günler arasında ( $p=0,009$ ) ve 7 ile 15. günler arasında ( $p=0,001$ ) saptandı.

GRII'de; K<sup>+</sup> için ölçüm zamanları arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,022$ ). Anlamlılık 0 ile 7. günler ( $p=0,027$ ) ve 0 ile 15. günler arasındaydı ( $p=0,05$ ).

GRIII'te; Cl<sup>-</sup> için ölçüm zamanları arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0,04$ ). Anlamlılık 0 ile 7. günler arasındaydı ( $p=0,032$ ).

Kan gazı değerlerinin ölçüm zamanları yönünden gruplar arası karşılaştırmalarında;

K<sup>+</sup> için 0. günde anlamlı fark vardı ( $p=0,024$ ). Anlamlılık sadece GRI ve GRII arasındaydı ( $p=0,03$ ). Cl<sup>-</sup> için 0. günde anlamlı fark görüldü ( $p=0,013$ ). Anlamlılık sadece GRI ve GRII arasında ( $p=0,013$ ) belirlendi.



pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> için 7. günde sırasıyla ( $p=0,035$ ), ( $p=0,048$ ), ( $p=0,017$ ) ve ( $p<0,001$ ) anlamlı fark tespit edildi. Anlamlılık; pCO<sub>2</sub> için GRI ve GRII arasında ( $p=0,048$ ), K<sup>+</sup> için GRII ve GRIII arasında ( $p=0,042$ ), Na<sup>+</sup> için GRI ve GRIII arasında ( $p=0,014$ ) ve Cl<sup>-</sup> için GRI ve GRII arasında ( $p<0,001$ ) saptandı.

Tüm kan gazı parametrelerinin 15. gündeki değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı fark belirlenmedi ( $p>0,05$ ).

#### 4.4. Biyobelirteç Analiz Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait 0, 7 ve 15. günlerdeki IL-8, D-Dimer ve VEGF değerleri Tablo 11, 12 ve 13'te verilmektedir.

**Tablo 11.** GRI, GRII ve GRIII'ün 0, 7 ve 15. günlerdeki IL-8 (ng/L) değerleri.

	GRI			GRII			GRIII		
	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün
Denek 1	63,33	61,76	57,45	54,71	61,37	59,80	62,55	71,76	60,98
Denek 2	65,88	57,06	75,88	68,43,	84,98	68,04	54,90	62,35	57,45
Denek 3	70,00	59,22	52,35	78,24	63,53	68,82	70,39	69,02	87,19
Denek 4	64,31	62,16	54,31	89,77	89,95	92,35	64,51	71,76	59,41
Denek 5	46,47	61,37	60,78	71,57	57,06	71,18	68,04	71,76	72,35
Denek 6	49,02	59,02	71,57	77,45	98,06	75,69	54,71	66,86	76,47
Ortalama ± Standart sapma	59,83 ± 9,67	60,09 ± 1,98	62,05 ± 9,57	74,34 ± 12,80	75,82 ± 17,26	72,64 ± 10,95	62,51 ± 6,56	68,91 ± 3,78	68,97 ± 11,72

**Tablo 12.** GRI, GRII ve GRIII'ün 0, 7 ve 15. günlerdeki D-Dimer (ng/ml) değerleri.

	GRI			GRII			GRIII		
	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün
Denek 1	202,39	142,69	168,96	150,45	121,79	122,99	155,22	158,81	134,33
Denek 2	218,51	162,39	140,90	171,34	170,15	147,46	134,93	149,85	168,96
Denek 3	197,01	211,94	172,54	186,27	161,79	148,66	120,60	179,10	200,60
Denek 4	241,81	133,13	140,90	168,36	168,96	214,93	181,49	170,75	139,10
Denek 5	106,90	157,61	139,70	177,31	155,22	171,34	191,04	230,45	174,93
Denek 6	145,07	179,70	170,15	190,45	194,63	160,00	180,90	154,03	249,65
Ortalama ± Standart sapma	185,28 ± 49,98	164,5 ± 28,26	155,52 ± 16,50	174,03 ± 14,32	162,09 ± 23,84	160,89 ± 30,97	160,69 ± 28,50	173,83 ± 29,78	177,92 ± 42,79

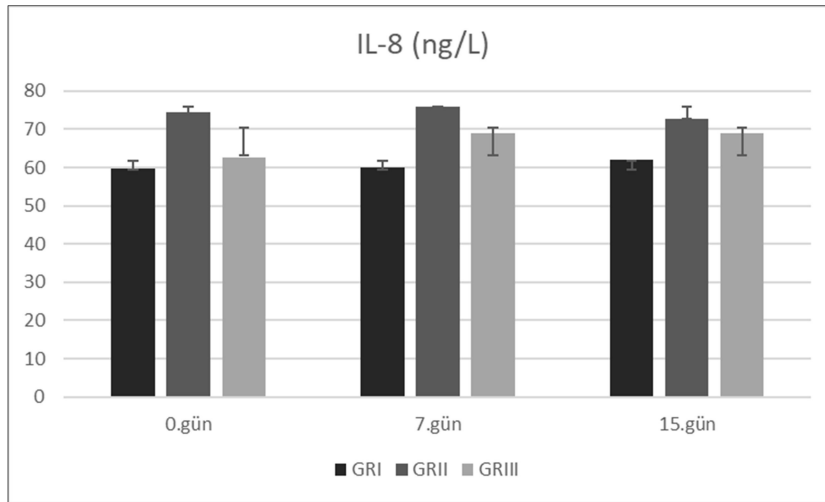
**Tablo 13.** GRI, GRII ve GRIII'ün 0, 7 ve 15. günlerdeki VEGF (ng/L) değerleri.

	GRI			GRII			GRIII		
	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün	0. gün	7. gün	15. gün
Denek 1	358,19	278,05	259,93	259,93	298,26	285,71	273,17	286,41	305,92
Denek 2	409,90	272,47	326,13	277,35	425,74	332,40	285,71	251,57	281,53
Denek 3	431,68	344,95	308,01	359,58	308,01	290,59	321,25	379,09	335,19
Denek 4	384,67	318,47	246,69	308,01	317,77	314,29	314,98	273,87	303,83
Denek 5	285,71	346,34	291,99	304,53	351,92	325,44	335,89	301,74	302,44
Denek 6	234,84	298,95	317,77	326,83	358,89	309,41	291,99	298,95	320,56
Ortalama ± Standart sapma	350,83 ± 76,05	309,87 ± 32,14	291,75 ± 32,14	306,03 ± 35,36	343,43 ± 46,98	309,64 ± 18,57	303,83 ± 23,93	298,60 ± 43,49	308,24 ± 18,16

Ayrıca gruplardaki IL-8, D-Dimer ve VEGF'nin ortalama değerleri sırasıyla Grafik 4, 5 ve 6'da verilmektedir.

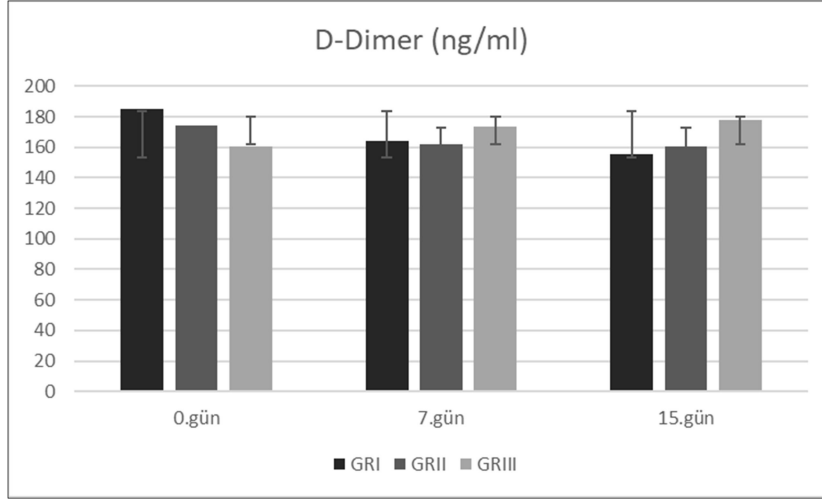
IL-8'e ait Grafik 4 incelendiğinde; 7. günde tüm gruplarda değerlerin arttığı, 15. günde ise sadece GRI'in ortalama değerleri artarken GRII'nin azaldığı ve GRIII'ün ise ortalama değerinin değişmediği belirlendi.

**Grafik 4.** Grupların 0, 7 ve 15. günlerdeki ortalama IL-8 değerleri.



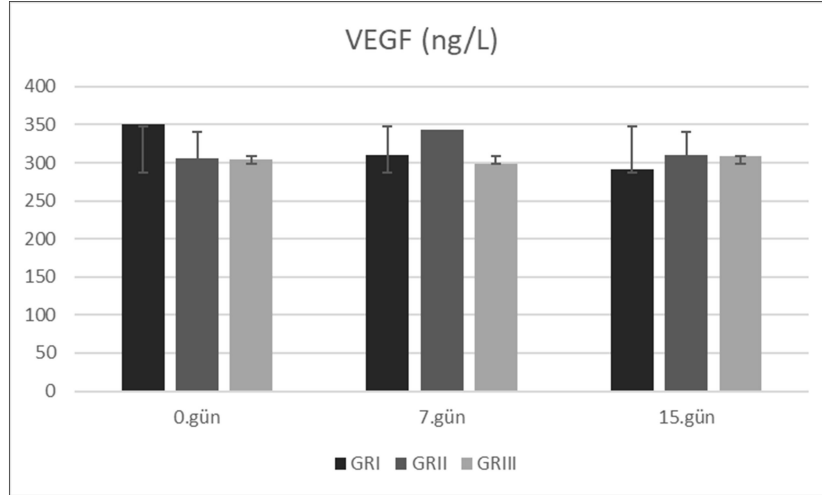
D-Dimer'e ait Grafik 5 incelendiğinde; 7. günde GRI ve GRII'nin ortalama değerlerinin azaldığı, GRIII'ün ise ortalama değerinin arttığı belirlendi. 15. Günde ise GRI ve GRII ortalama değerlerinin azalmaya devam ettiği, GRIII'te de ortalama değerinin artış gösterdiği belirlendi.

**Grafik 5.** Grupların 0, 7 ve 15. günlerdeki ortalama D-Dimer değerleri.



VEGF'ye ait Grafik 6 incelendiğinde; 7. günde GRI ve GRII'nin ortalama değerlerinin azaldığı, GRIII'ün ise ortalama değerinin arttığı belirlendi. 15. günde ise GRI ve GRII ortalama değerlerinin azalmaya devam ettiği, GRIII'te de ortalama değerinin arttığı belirlendi.

**Grafik 6.** Grupların 0, 7 ve 15. günlerdeki ortalama VEGF değerleri.



### **İstatistiksel olarak;**

Biyobelirteç değerleri ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirildiğinde ölçüm zamanları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ölçüm zamanları yönünden gruplar arası karşılaştırmada yalnızca IL-8 için 7. günde anlamlı fark saptandı ( $p=0,05$ ). Anlamlılık sadece GRI ve GRII arasında ( $p=0,045$ ) belirlendi.

#### 4.5. Radyolojik Muayene Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait postoperatif 0, 7 ve 15. günlerde elde edilen radyolojik muayene bulguları Tablo 14'te verilmiştir.

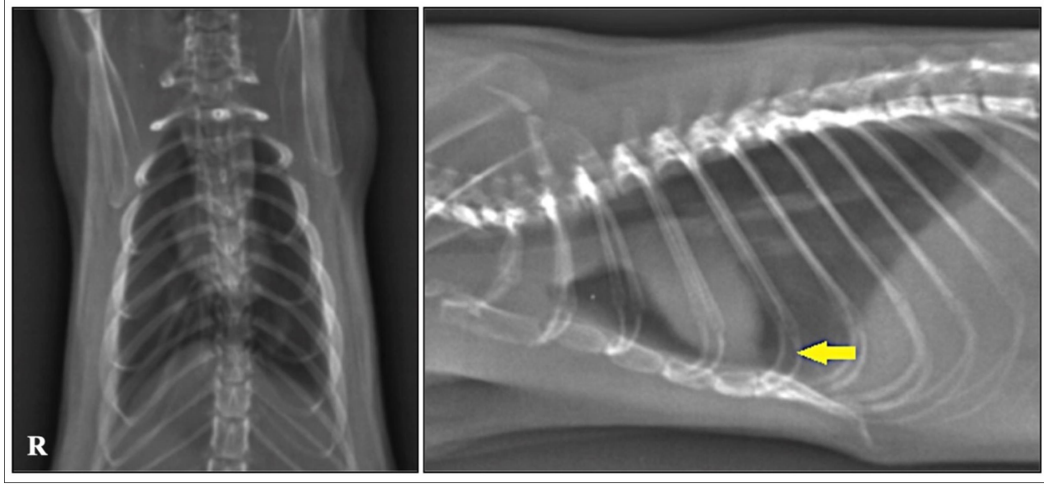
**Tablo 14.** GRI, GRII ve GRIII'e ait radyolojik muayene bulguları.

	0. GÜN						7. GÜN						15. GÜN					
	R o	P n	P e	A t	F i	P t	R o	P n	P e	A t	F i	P t	R o	P n	P e	A t	F i	P t
GRI-1	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-
GRI-2	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-
GRI-3	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	-	-	-	-	-
GRI-4	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	-	-	-	-	-
GRI-5	L	-	+	-	-	-	G	-	+	-	-	-	G	-	+	-	-	-
GRI-6	L	-	+	-	-	-	L	-	-	-	-	-	L	+	-	-	-	-
GRII-1	L	-	+	+	-	-	L	-	+	+	-	-	L	-	+	+	-	-
GRII-2	L	-	+	-	-	-	L	-	+	+	-	-	L	-	+	+	-	-
GRII-3	L	-	+	+	-	-	L	-	+	+	-	-	L	-	+	+	-	-
GRII-4	L	-	+	+	-	+	L	-	-	+	-	-	L	-	-	-	-	-
GRII-5	G	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	+	-	-	-	-
GRII-6	L	-	+	+	-	-	L	+	-	+	-	-	L	+	-	-	-	-
GRIII-1	L	-	+	-	-	-	L	+	+	-	-	-	L	+	-	-	-	-
GRIII-2	L	-	+	-	-	-	L	-	+	-	-	-	L	-	-	-	-	-
GRIII-3	L	-	+	+	-	-	G	+	-	-	-	-	G	+	-	-	-	-
GRIII-4	L	-	+	-	-	-	L	+	-	-	-	-	L	+	-	-	-	-
GRIII-5	L	-	+	+	-	+	L	+	-	-	-	-	G	+	-	-	-	-
GRIII-6	L	-	+	-	-	-	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Ro:** Radyopasite artışı, **G:** Genel, **L:** Lokal, **Pn:** Pnömoni, **Pe:** Plevral efüzyon, **At:** Atektezi, **Fi:** Fibrozis, **Pt:** Pnömotoraks, **+:** Var, **-:** Yok

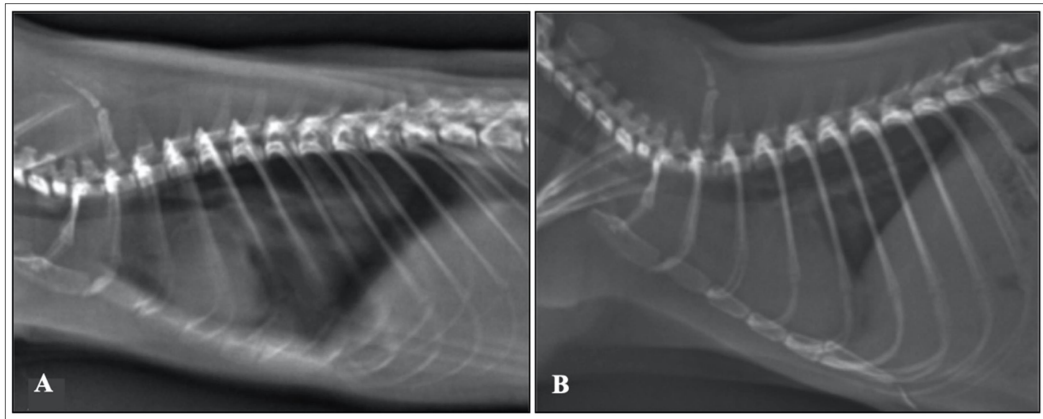
0. günde; radyoopasite artışı gruplardaki tüm sıçanlarda görüldü. Radyopasite artışı GRII'de sadece bir sıçanda genel iken diğer tüm olgularda lokal olarak belirlendi. Plevral efüzyon tüm gruplardaki sıçanlarda vardı. Atektezi GRI'de hiçbir sıçanda görülmezken, GRII'de 4 ve GRIII'te 2 sıçanda saptandı. Pnömoni ve

fibrozis üç grupta hiç görülmezken pnömotoraks GRII ve GRIII'te 1'er sıçanda görüldü (Şekil 13).



**Şekil 13.** GRIII-2'ye ait postoperatif 0. güne ait toraksın VD ve lateral radyografileri. Lateral radyografide ve caudal akciğer loblarında şekillenmiş radyopasite artışı (ok).

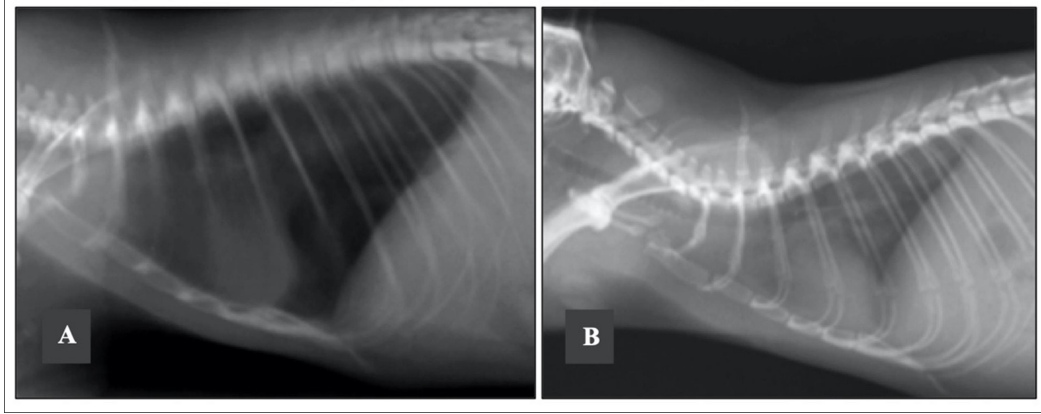
7. günde; radyopasite artışı tüm gruplardaki sıçanlarda vardı. Radyopasite artışı GRI ve GRIII'te bir sıçanda genel görülürken diğer tüm sıçanlarda lokaldi. GRI'de 5, GRII'de 4 ve GRIII'te 2 sıçanda plevral efüzyon görüldü. Atektazi sadece GRII'de 5 sıçanda vardı. Pnömoni, GRII'de 1 ve GRIII'te 4 sıçanda mevcuttu. Pnömotoraks ve fibrozis hiçbir grupta görülmedi (Şekil 14).



**Şekil 14.** GRII-1'e ait lateral toraks radyografisi. **A.** Postoperatif 0. günde intraplevral talk uygulanması sonrasında toraksta opasite artışı ve atelektazinin birlikte görünümü. **B.** Postoperatif 7. günde lokal opasite artışı.

15. günde; radyopasite artışı GRIII'te 1 sıçan hariç gruplardaki diğer tüm sıçanlarda vardı. Radyopasite artışı, GRI'de 1 ve GRIII'te 2 sıçanda genel iken (Şekil 15) diğer tüm sıçanlarda lokaldi. GRI ve GRII'de 3'er sıçanda plevral

efüzyon gözlemlendi. GRI'de 1, GRII'de 2 ve GRIII'te 4 sıçanda pnömoni saptandı. GRII'de 3 sıçanda atelektazi gözlenirken, GRI ve GRIII'te görülmedi. Fibrozis ve pnömotoraks gruplardaki hiçbir sıçanda görülmedi.



**Şekil 15.** GRI-1'e ait sıçanın lateral radyografileri. **A.** Preoperatif 0. güne ait toraksın lateral radyografisinde toraksa ait herhangi bir patolojik bulgu gözlenmemekte. **B.** Postoperatif 15. günde akciğer sahasında lokal opasite artışı.

#### 4.6. Histopatolojik İnceleme Bulguları

##### **Makroskopik inceleme;**

Tüm gruplardaki sıçanlarda plöredezis varlığı olabilecek adezyon bulgularına rastlanmadı. Sadece GRII'deki sıçanların plevral talk birikintileri olabileceği düşünülen beyazlıklar saptandı.

##### **Mikroskopik inceleme;**

GRI, GRII ve GRIII'e ait histopatolojik incelemede elde edilen bulgular Tablo 15'te verilmektedir.

GRI'e ait preparatlar incelendiğinde; fibrozis, 5 sıçanda hafif olarak görüldü. İnflamasyon, 4 sıçanda hafif, 2 sıçanda ise şiddetliydi. Adezyon bandı 4 sıçanda görüldü. Plevral kalınlaşma 5 sıçanda fokal olarak gözlemlendi. Multifokal fibrozis, 4 sıçanda mevcuttu. Plevrada yaygın fibrozise bu grupta rastlanmadı. Mezotel proliferasyon 4 sıçanda vardı. Yabancı cisim reaksiyonu hiçbir sıçanda gözlenmedi. Apse formasyonu ise sadece 1 sıçanda tespit edildi (Şekil 16).

GRII'e ait preparatlar incelendiğinde; fibrozis 5 sıçanda orta ve 1 sıçanda şiddetli olarak gözlemlendi. İnflamasyon, 4 sıçanda şiddetli, 2 sıçanda ise orta derecedeydi. Adezyon bantları 5 sıçanda saptandı. Plevral kalınlaşma 5 sıçanda fokal ve 1 sıçanda multifokaldi. Sıçanların tümünde multifokal fibrozise rastlandı.

Plevrada yaygın fibrozis bu grupta yoktu. Mezotel proliferasyonu 5 sıçanda tespit edil. Yabancı cisim reaksiyonu, 5 sıçanda ve apse formasyonu da 1 sıçanda görüldü.

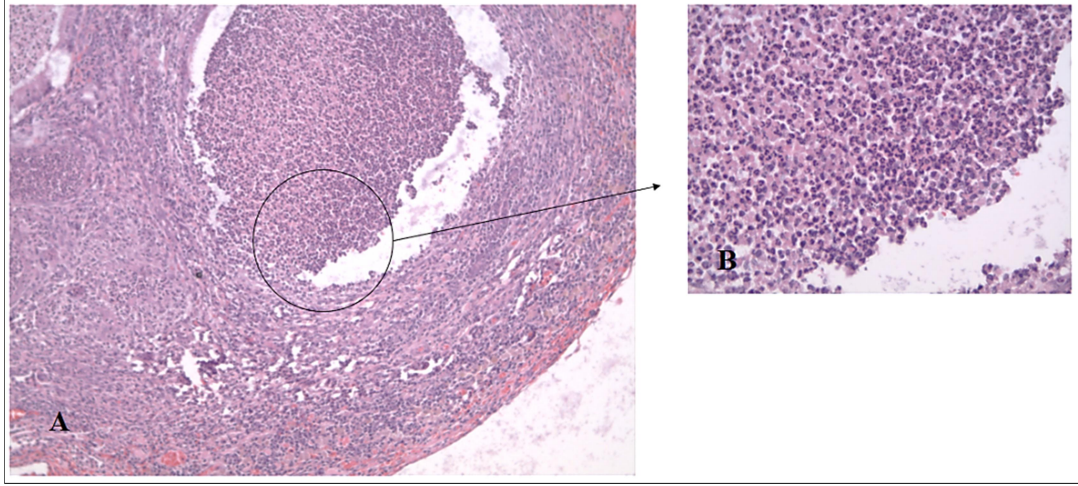
GRIII'e ait preparatlar incelendiğinde; fibrozis, 1 sıçanda hafif, 3 sıçanda orta ve 1 sıçanda ise şiddetliydi. İnflamasyon, 1 sıçanda hafif, 2 sıçanda şiddetli ve 3 sıçanda ise orta derece olarak görüldü. Adezyon bantları 5 sıçanda vardı. Plevral kalınlaşma tüm sıçanlarda fokal olarak gözlemlendi. Multifokal fibrozise, 4 sıçanda rastlandı. Plevrada yaygın fibrozis 3 sıçanda mevcuttu. Mezotel proliferasyon 2 sıçanda görüldü. Yabancı cisim reaksiyonu ve apse formasyonu 2 sıçanda tespit edildi.

**Tablo 15.** GRI, GRII ve GRIII'ün akciğer ve plevra dokusuna ait histopatolojik bulguları.

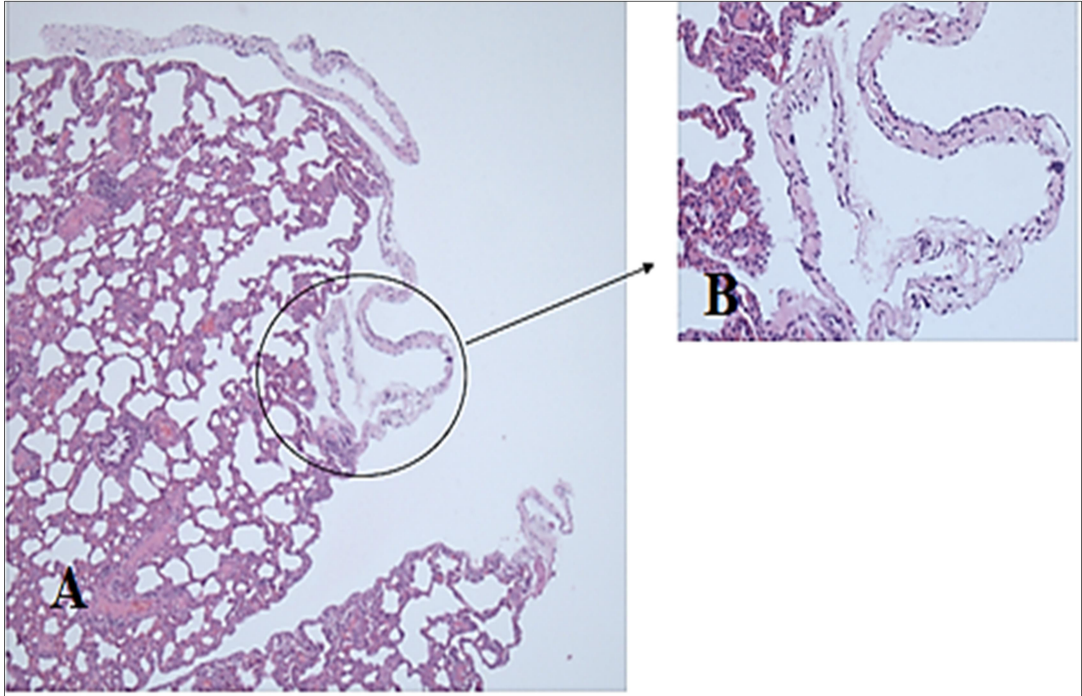
	Fi	İn	Ab	Plk	Pka (mm)	Mff	Pyfi	Mp	Ycr	Af
GRI-1	0	3	+	Yok	0	-	-	-	-	-
GRI-2	1	1	-	Fokal	0,05	-	-	-	-	-
GRI-3	1	1	+	Fokal	0,1	+	-	+	-	-
GRI-4	1	1	+	Fokal	0,05	+	-	-	-	-
GRI-5	1	3	-	Fokal	0,06	+	-	-	-	+
GRI-6	1	1	+	Fokal	0,07	+	-	+	-	-
GRII-1	2	3	+	Fokal	0,12	+	-	+	+	-
GRII-2	2	3	+	Fokal	0,16	+	-	+	+	-
GRII-3	3	3	-	Multifokal	0,33	+	-	-	+	+
GRII-4	2	2	+	Fokal	0,08	+	-	+	-	-
GRII-5	2	2	+	Fokal	0,1	+	-	+	+	-
GRII-6	2	3	+	Fokal	0,45	+	-	+	+	-
GRIII-1	2	2	+	Fokal	0,11	+	+	-	+	-
GRIII-2	2	2	+	Fokal	0,2	+	+	+	-	-
GRIII-3	2	2	+	Fokal	0,45	+	+	+	+	-
GRIII-4	3	3	+	Fokal	0,45	+	-	-	-	+
GRIII-5	1	3	-	Fokal	0,02	-	-	-	-	+
GRIII-6	0	1	+	Fokal	0,01	-	-	-	-	-

Fi: Fibrozis, İn: İnflamasyon, Ab: Adezyon bantları, Plk: Plevral kalınlaşma, Pka: Plevra kalınlığı, Mff: Multifokal fibrozis, Pyfi: Plevrada yaygın fibrozis, Mp: Mezotel proliferasyonu, Ycr: Yabancı cisim reaksiyonu, Af: Aps formasyonu. 0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli, +: var, -: yok.

GRI, GRII ve GRIII'e ait mikroskopik görünlere ilişkin örnekler Şekil 16, 17, 18, 19, 20 ve 21'de verilmektedir.

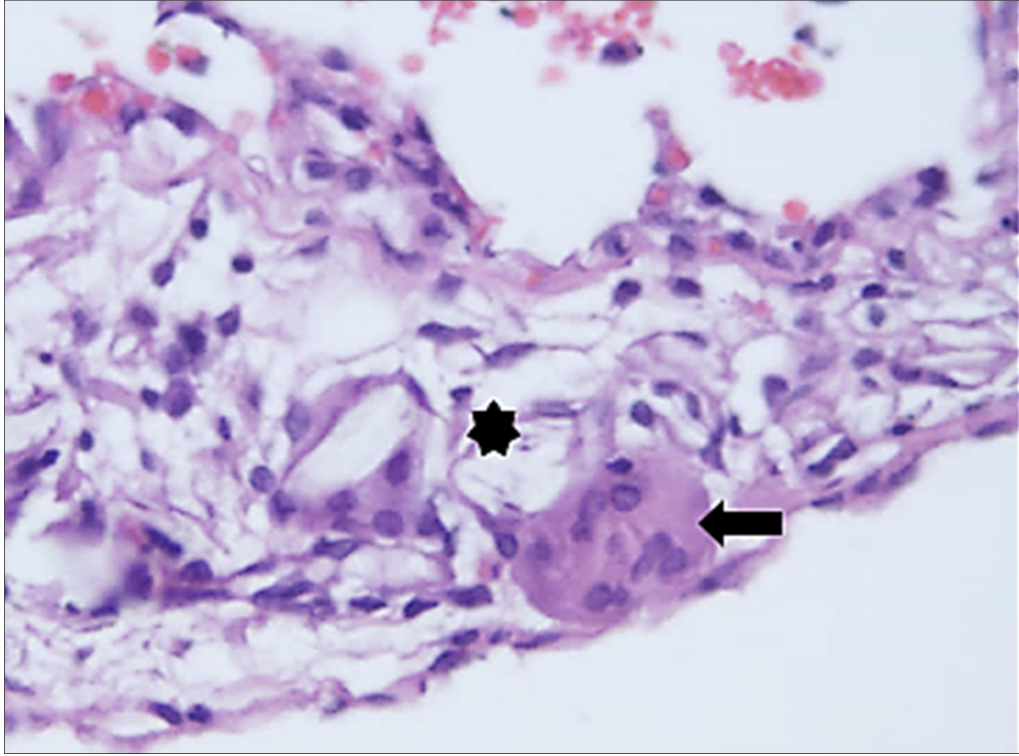


**Şekil 16.** GRI-5'in akciğer dokusuna ait mikroskopik görüntüler. **A.** Apse formasyonu ve çevresinde şekillenmiş şiddetli derecede mononükleer hücre infiltrasyonu (çember) (H&E, X100). **B.** Çember içindeki alanın X400 yakınlaşmış görüntüsü.

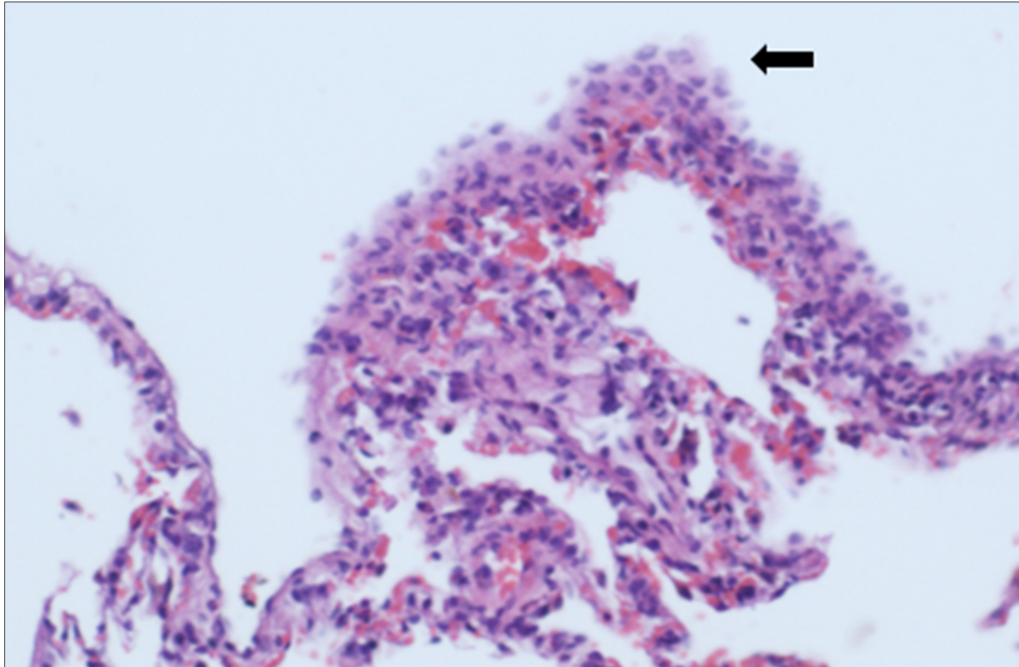


**Şekil 17.** GRI-6'nın akciğer dokusuna ait görüntüler. **A.** Plevral yüzeyde fibrozis ve buna bağlı gelişen adezyon bantları (çember) (H&E, x40). **B.** Çember içindeki alanın X200 yakınlaşmış görüntüsü.

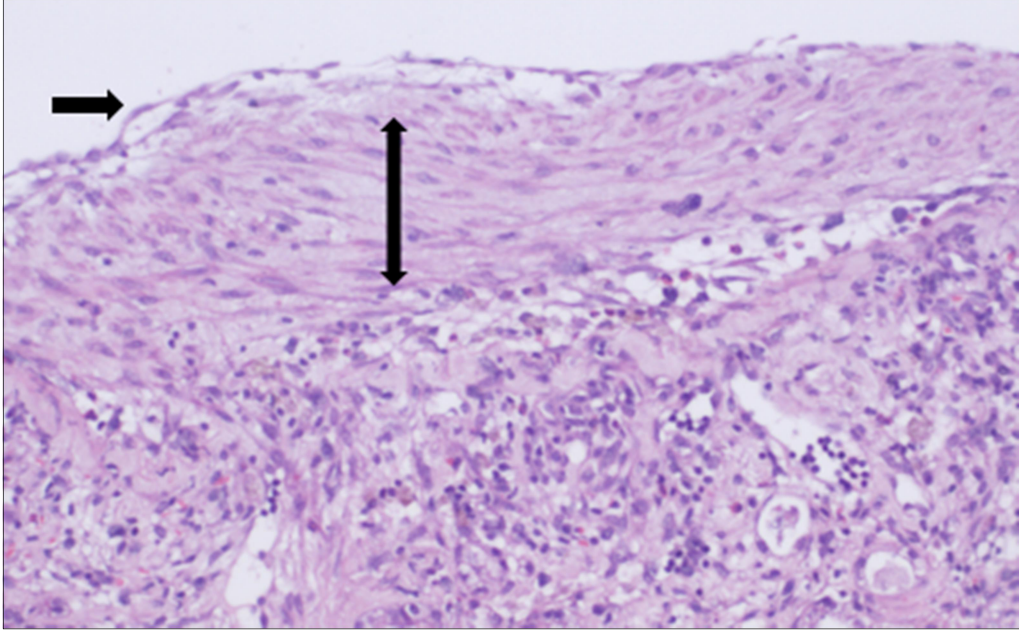




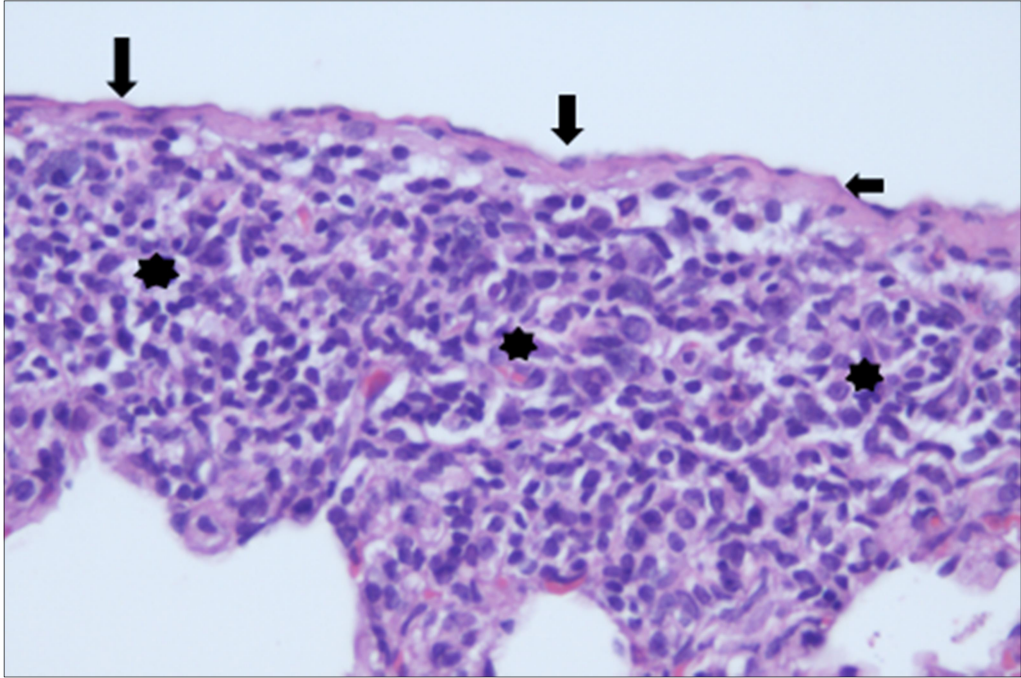
**Şekil 18.** Talk ile plöredezis yapılan GR11-1'e ait sıçanın akciğerine ait mikroskopik görüntüde; yabancı cisme ait kristalize görüntüler (asteriks) ve dev hücresi (sol ok) görülmekte (H&E, x400).



**Şekil 19.** Talk ile plöredezis yapılan GR11-5'e ait sıçanın akciğerine ait mikroskopik görüntüde; visseral plevraya ait mezotel hücre proliferasyonu ve hipertrofik mezotel hücreler (sol ok) görülmekte (H&E, x200).



**Şekil 20.** Bleomisin ile plöredezis yapılan GRIII-1'e ait sıçanın akciğerine ait mikroskopik görüntüde; visseral plevrada artmış fibröz bağ doku (çift yönlü ok) ve tek sıra dizilmiş mezotel hücreler (sağ ok) görülmekte (H&E, x200).



**Şekil 21.** Bleomisin ile plöredezis yapılan GRIII-3'e ait sıçanın akciğerine ait mikroskopik görüntüde; visseral plevrada artmış fibröz bağ doku (sola ok-pembe alan), mezotel hücre proliferasyonu (aşağı oklar) ve orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu (asteriksler) görülmekte (H&E, x400).

**İstatistiksel olarak;**

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada; sadece fibrozis ( $p=0,028$ ), adezyon bantları ( $p=0,018$ ), multifokal fibrozis ( $p=0,031$ ), plevrada yaygın fibrozis ( $p=0,008$ ) ve apse formasyonu ( $p=0,031$ ) için anlamlı fark saptandı.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Plevral efüzyon, akciğerler ve dolaşım sistemine ait birçok hastalıkta görülen intratorakal bir patolojidir (Cao, Zhu, Tang, & Song, 2019). Plevral efüzyon, idiyopatik olsa da malignite, enfeksiyon, kalp yetmezliği ve pulmoner emboli gibi nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Sağlıklı bir plevral boşluğun sıvı hacmi yaklaşık 1 ml kadarken, inflamatuvar değişiklikler, bazı yabancı hücre ve proteinlerin veya havanın penetrasyonu sonucu plevral sıvı miktarı artarak efüzyona neden olur (Jankovicova ve ark., 2012). Fizyolojik olarak plevral sıvı, intratorakal yapıların solunum hareketi esnasında kayganlığını sağlar (Chobsuk ve ark., 2021). Plevral sıvının üretimi ve emilimi, Starling kuvvetleri ve plevral lenfatik drenaj tarafından kontrol altındadır. Plevral sıvının emilim ve üretimi dinamik bir süreçtir (Stillion, & Letendre, 2015).

Pnömotoraks, plevral boşlukta havanın birikmesi ile karakterize, akciğer fonksiyonunu bozan ve yaşamı tehdit eden bir patolojidir. Plöredezis, plevral boşlukta tekrar eden sıvı veya havanın birikmesini önlemek için başvuru olan cerrahi yöntemdir. Plevral boşluğun adezyon ile kapatılması ve kalıcı pnömotoraksın sonlandırılması için beşeri hekimlikte son 30 yıldır başvuru olan bir tekniktir (Shinno ve ark., 2018; Theron, Lahuerta-Smith, Sarrau, Ben-Moura, & Hidalgo, 2021). İnsanlarda, plöredezis hakkında birçok çalışmayla karşılaşılsa da (Mierzejewski ve ark., 2019; Terra ve ark., 2019) özellikle veteriner cerrahi alanda plöredezis ile ilgili sınırlı sayıda çalışma (Bersenas, & Hoddinott, 2020; Theron ve ark., 2021) bulunur. Literatürlerde, sunulan tez çalışmasında olduğu gibi plöredeziste otolog kan, talk ve bleomisin'in birlikte karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, plöredezis için kullanılan otolog kan ve farklı ilaçların karşılaştırılması yapılarak literatüre katkı sağlanması düşünüldü. Ayrıca plöredezis için seçilen sklerozan ilaçların nasıl bir lokal ve sistemik sonuçlara sahip olduğu kan gazı ve biyobelirteç analizleri ile birlikte histopatolojik incelemelerle karşılaştırmalı olarak ele alındı.

Deneysel in-vivo çalışmaların amacı yeni tedavi modellerinin etkinliğini pratiğe aktarmadan önce değerlendirmek ve insanlar üzerinde in-vivo olarak planlanamayacak çalışmaların verilerine ulaşarak yorumlarda bulunmaktır. En ideal deney hayvanı, maliyeti az, deney amaçlı kullanımı kolay, tekrarlanabilir sonuçlar verebilen ve analiz için yeterli biyolojik numuneler sağlayan özellikte olmalıdır. Plevraya spesifik yapılan çalışmalarda tavşan, fare, sıçan ve koyun olmak üzere birçok türde hayvan kullanılır. Deney hayvanı seçiminde; hayvanın boyutları, cerrahi tekniğin uygulanabilirliği için uygun anatomik yapıya sahip olma ve satın alma maliyeti dikkate alınmalıdır (Stathopoulos, & Lee, 2008). Bu bilgiler temelinde, sunulan çalışmada anatomik olarak kedi ve köpeğe benzer toraks yapısına sahip olması, uygulanabilirliğinin ve ulaşılabilirliğinin kolay olması ve uygun fiyatlı olması gibi nedenlerden dolayı deney hayvanı olarak sıçan tercih edildi.

Plöredezis amacıyla 1935'ten beri 30'dan fazla ilacın kullanıldığı ancak kullanılan bu ilaçların hangisinin daha etkin sonuçlar sergilediği halen daha tartışma konusudur. Plöredeziste tercih edilen ve en iyi klinik yararlanım sağlayan ilk üç ilaç talk, tetrasiklin türevleri ve bleomisin olmakla birlikte, ilaç seçimi hekim tercihi ve maliyete göre farklılık gösterir (Lamb, Li, Thakkar, & Lee, 2019). Kimyasal sklerozan ilaçlar; yaygın inflamasyona, plevral pıhtılaşma-fibrinoliz dengesizliğine ve fibrin adezyonlarının oluşmasına, fibroblastların çoğalmasına ve plevral alanda kollajen üretimine neden olur. Bu irritatif etki ile plevral boşlukta adezyon oluşarak plevral sıvı veya havanın yeniden oluşması önlenir (Sonoda ve ark., 2015). Otolog kan ile yapılan plöredezis, hemotoraksın doğal seyrinde olduğu gibi plöredezise yol açan fibrinöz plöriti teşvik eder. Otolog kan ile plöredezis; etkili, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir tekniktir. Benign lezyonlarda başarı oranı %82 olarak rapor edilmiştir (Sonoda ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada 3 ml/kg miktarda kullanılan otolog kanın intraplevral uygulanması ile plevral adezyon oluşumu görüldüğü bildirilir (Özpolat ve ark., 2010). Sunulan bu tez çalışmasında da otolog kan miktarı daha önceki literatür bilgileri göz önüne alınarak GRI'deki sıçanlara 3 ml/kg dozda intraplevral olarak uygulandı. Talk ile yapılan plöredezis, benign ya da malign plevral hastalıklarda, tekrarlayan pnömotoraks ve plevral efüzyon tedavisinde en bilinen ve yaygın kullanılan bir tekniktir. Talkın maliyeti düşüktür ve oluşturduğu yan etkiler de oldukça azdır. Torakosentezle veya torakostomi tüpü ile kolaylıkla



uygulanabilir (Sonoda ve ark., 2015). Daha önce rapor edildiği gibi (Gözübüyük ve ark., 2010), bu çalışmada GRII'de yer alan sıçanlara 60 mg/kg talk %0,9'luk izotonik NaCl içerisinde hazırlanarak intraplevral olarak torakosentez yoluyla uygulandı. Bleomisin, plöredoziste kullanılan iyi bir sitotoksik ilaçtır. Her ne kadar bleomisin talk'tan daha üstün olsa da pahalı bir ilaç olması nedeniyle yaygın kullanım alanına sahip değildir (Lamb ve ark., 2019). Bleomisin, *Streptomyces verticillus* türünden elde edilen antitümöral etkili bir antibiyotiktir. Bleomisin, DNA sarmalında kırılmalara ve protein sentezinde (transkripsiyon ve translasyon basamakları) hasara sebep olarak antineoplastik etki gösterir. Akciğer dokusunda hidrolaz enziminin düşük düzeyde bulunmasından dolayı bleomisin inaktif olamamakta ve bu da akciğerlerde yaygın fibrozis ve interstisyel pnömoniye yol açmaktadır (Özyurt ve ark., 2007). Bu bilgiler dikkate alınarak, GRIII'te sklerozan ilaç olarak bleomisin tercih edildi ve bleomisin plevrada meydana getireceği fibrozise ait sonuçlar diğer grupların (otolog kan ve talk kullanılan gruplar) bulguları ile karşılaştırıldı.

Plöredoziste kullanılan sklerozan ilaçların intraplevral verilmesinden sonra plevral boşlukta inflamasyon meydana gelir. İntraplevral ilaç uygulaması sonrası 24 saate kadar plevral boşluğa nötrofil akışı olur. İnflamasyon sürecinin başlangıcında, plevral mezotelyal hücreler, plöredozis işlemi için aktive edilir ve plöredozis sonunda visseral ve parietal plevral yüzeyler arasında adezyon meydana gelir (Rodriguez-Pandero, & Montes-Worboys, 2012). Tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada, plöredozis amaçlı intraplevral talk uygulamasını takiben 6. saatte alınan kan örneğinde WBC değerinin önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir (Marchi ve ark., 2004). Sunulan çalışmada, inflamasyon göstergesi olan WBC ve nötrofil sayısı tüm gruplarda her zaman referans aralığında seyretti ve tüm hematolojik parametreler için yapılan genel karşılaştırmada 15. günde herhangi bir anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak GRI ve GRII'deki WBC ve nötrofile ait ortalama değerlerin 7. günde arttığı GRIII'te ise aksine ortalama değerlerde azalma olduğu görüldü. Plöredozis sonrası oluşan lokal ve sistemik inflamasyon sonucu hipoksemi gelişebilir (Maskell ve ark., 2004). Hipoksemi, klinik olarak SpO<sub>2</sub> seviyesinde düşme ile tanınır (Carlino ve ark., 2019). Sunulan çalışmada; plöredozis sonrası kontrol günlerinde tüm gruplardaki sıçanların SpO<sub>2</sub> değerlerinde bariz bir farklılık olmamakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,290$ ). Arteriyel kan gazı

hastanın oksijenizasyonu ile ventilasyonun yeterliliği hakkında bilgi verir ve homeostazdaki sorunun kaynağını gösterir. Ayrıca, hastanın asit-baz dengesizliği vücut dokularının ihtiyaç duyduğu oksijen düzeyinin yeterli olup olmadığını da gösterir (Larkin, & Zimmanck, 2015). Bazı olgularda plöredezis sonrası pO<sub>2</sub> seviyesinde azalma görülebileceği (Maskell ve ark., 2004), özellikle vital parametrelerde ve diğer kan gazı parametrelerinde de anlamlı farklılıkların oluşabileceği bildirilir (Lee ve ark., 2002). Sunulan çalışmada, GRI'de 4, GRII'de 2 ve GRIII'te 3 sıçan olmak üzere pO<sub>2</sub> seviyesinin plöredezis sonrası 7. günde arttığı ve 15. günde GRI ve GRIII'teki tüm sıçanlarda pO<sub>2</sub> seviyesinin azaldığı, GRII'de ise 3 sıçanda arttığı görüldü. GRI'de 4, GRII'de 4 ve GRIII'te 2 sıçan olmak üzere plöredezis sonrası 7. günde pCO<sub>2</sub> seviyesinde azalma görülürken, GRI'de 5, GRII'de 5 ve GRIII'te 3 sıçanda 15. günde pCO<sub>2</sub> seviyesinde artış gözlemlendi. Ölçüm zamanları yönünden gruplar arası karşılaştırmada pO<sub>2</sub> seviyesinde anlamlı fark saptanmazken ( $p>0,05$ ), pCO<sub>2</sub> için 7. günde gruplar arası karşılaştırmada GRI ve GRII arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,048$ ).

Plöredezis uygulama sonrası toraksta meydana gelen değişikliklerin tespitinde görüntülü tanı yöntemi olarak radyoloji kullanılır. Toraks radyografisi plevral kalınlaşmayı ve akciğerlerdeki nodül varlığını gösterebilir ancak spesifik detayları vermez. Bazen radyolojik olarak tanınan plevral efüzyonlar intratorakal malignitelerle de karışabilir (Sonoda ve ark., 2015). Tek hemitoraksta radyopasite artışı, lateral kostofrenik açıda yuvarlaklaşma, diyafram sınırında belirsizleşme ve akciğer konturlarının kolay ayırt edilebilmesi gibi plevral efüzyona spesifik radyolojik bulgular görülebilir. Enfektif veya non-enfektif inflamasyonlarda, hemotoraks, plöredezis, torakotomi ve radyoterapi sonrasında, asbest ve diğer ilaçlarla ilişkili patolojik durumlarda lokal veya diffüz plevral kalınlaşma (fibrotoraks) olabileceği bildirilir (Çaylak, & Gümüş, 2018). Plöredezis sonrası iatrojenik olarak pnömotoraks meydana gelebilir. Akciğer sınırlarının belirginleşmesi, diyaframın caudale doğru yer değiştirmesi, plevral boşlukta radyolusent alanın artması, akciğer lobları arasında radyolusent alanların görülmesi, kalbin apeksinin diyafram ve sternum sınırından uzaklaşması pnömotoraks için spesifik radyolojik bulgulardır (Morgan, & Wolvekamp, 2004). Sunulan çalışmada, plöredezis sonrası 0. günde GRII ve GRIII'te 1'er adet olmak üzere toplam 2 sıçanda

pnömotoraks gözlemlendi. Ancak 15. günün sonunda gruplardaki sıçanların hiçbirinde radyolojik olarak pnömotoraks görülmedi. Plöredezis sonrası 0. günde alınan toraks radyografilerinde tüm gruplara ait toplam 18 sıçanda verilen ilacın oluşturduğu efüzyona bağlı olarak radyopasite artış saptandı. Yedinci günde alınan toraks radyografilerinde de GRI'de 5, GRII'de 4 ve GRIII'te 2 sıçanda; 15. günde alınan toraks radyografilerinde ise GRI ve GRII'deki 3'er sıçanda plevral efüzyona bağlı radyopasite artışı görüldü. GRIII'te 15. günde hiçbir sıçanda radyolojik olarak radyopasite artışı görülmedi. Atelektazi, doğuştan veya sonradan oluşan akciğerin tamamının veya bir bölümünün akut veya kronik havalanmaması olarak tanımlanır. İntraplevral negatif basınç bozulursa atelektazi oluşur. Diğer taraftan, kronik plevral efüzyon durumlarında meydana gelen akciğer fibrozu da akciğerin genişlemesini önleyebilir. Radyografilerde, atelektazik akciğer lobları boyutları küçülmüş ve yuvarlaklaşmış olarak görülür (Schwarz, & Johnson, 2008). Sunulan çalışmada, GRII'ye ait 4 ve GRIII'e ait 2 sıçanda postoperatif 0. günde alınan radyografilerde atelektazi tespit edildi. Yedinci günde ise GRII'ye ait 5 sıçanda ve yine 15. günde GRII'ye ait 3 sıçanda atelektazi görüldü. Pnömoni, farklı etiyolojik nedenlerden dolayı (viral, bakteriyel, paraziter, fungal, toksik vb.) oluşan akciğer dokusunun intersitisyel hastalığıdır. Radyolojik olarak intersitisyel ve bronşial desenlerle birlikte akciğer lobunun periferal kısımlarında radyoopasite artışı olarak kendini gösterir (Schwarz, & Johnson, 2008). Sunulan çalışmada, 0. günde gruplardaki hiçbir sıçanda radyolojik olarak pnömoni görülmedi. Plöredezis sonrası 7. günde alınan toraks radyografilerinde GRII'de 1 ve GRIII'te 4 sıçanda; 15. günde alınan toraks radyografilerinde ise GRI'de 1, GRII'de 2 ve GRIII'te 4 sıçanda pnömoni bulguları belirlendi.

Plevradaki mezotelyal hücreler dinamik ve metabolik olarak aktif hücrelerdir. Bu hücreler, pro-inflamatuvar karakterde IL-8, monosit kemotaksik protein-1, VEGF, TGF- $\beta$  ve bFGF gibi çeşitli sitokinleri salgırlar. Bu biyoaktif maddelerden IL-8 ilk 24 saatte artma eğilimi gösterirken diğerleri daha geç dönemde artar. IL-8 ve VEGF, nötrofil aktivasyonu ve damar geçirgenliğinde artışa sebep olur. Fibrinolitik aktivitenin azaldığının bir göstergesi olan D-Dimer'in sklerozan ilaç uygulamasını takiben 24. saatte azalması başarılı plöredezisin bir göstergesi olarak kabul edilir (Yıldırım, 2003). Sunulan tez çalışmasında, plöredezis öncesi 0. gün ve



sonrası 7. ve 15. gün olmak üzere tüm gruplara ait toplam 18 sıçandan alınan kan plazmalarında IL-8, D-Dimer ve VEGF parametrelerinin düzeylerini belirlemek ve grup içi ve gruplar arası farklılıkları tespit etmek için elde edilen değerlerin istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı.

Plevral boşluğa sklerozan ilaç uygulandıktan sonra yanıt olarak pıhtılaşmada artış ve plevral fibrinolitik aktivitede azalma görülür. Bu durum visseral ve parietal plevra arasında oluşacak adezyon provakasyonu ve erken dönem fibrin oluşumu için gereklidir. Fibrin ağının oluşumu, plevral boşlukta fibroblastların toplanması ve fibrin proliferasyonu açısından önemlidir (Rodriguez-Pandero ve Montes-Worboys, 2012). D-Dimer; kandan veya plazmadan ölçülebilen, fibrin oluşumunun bir biyobelirtecidir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki D-Dimer seviyeleri düşüktür ancak trombusla ilişkili durumlarda dolaşımda D-Dimer seviyesi yüksek olarak bulunur (Weitz, Fredenburgh, & Eikelboom, 2017). Bir çalışmada, talk ile yapılan plöredezisten 24 saat sonra plevral sıvının D-Dimer konsantrasyonunda meydana gelen düşüşün, fibrinolitik aktivitede anlamlı azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Rodriguez-Pandero ve Montes-Worboys, 2012). Buna ek olarak başka bir çalışmada da, plöredezis uygulaması başarısız olanlarda plevral sıvıdaki D-Dimer düzeyinin düşmediği, aksine intraplevral talk uygulaması sonrası 3. saatte fibrinolizde anlamlı artış olduğu görülmüştür (Mierzejewski ve diğerleri, 2019). Sunulan çalışmada, 7. günde GRI'de 2, GRII'de 4 ve GRIII'te 1 sıçanda; 15.günde GRI'de 4, GRII'de 5 ve GRIII'te 3 sıçanda D-Dimer seviyelerinde azalma olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak D-Dimer düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,005$ ).

Plevradaki mezotel hücrelerin, başta IL-8 ve VEGF olmak üzere inflamatuvar sitokinler üreterek plörodeziste akut inflamatuvar reaksiyonu tetiklediği öne sürülür (Acencio ve ark., 2007). IL-8, plevral boşluktaki nötrofil sayısı ile ilişkilidir ve bu durum sklerozan ilacın plevral boşluktaki nötrofilleri aktive etmesiyle başlar (Rodriguez-Pandero ve Montes-Worboys, 2012). Deneysel olarak yapılan plöredezis sonrası, özellikle proinflamatuvar IL-8'in kan serumunda yükselmesi sitokinlerin potansiyel sistemik etkilerinin olduğunu gösterir. IL-8, plevral inflamatuvar süreçlerde ve plöredeziste anahtar rol oynayan bir mediyatördür. Talk veya gümüş nitratın intraplevral enjeksiyonu sonrası serum IL-8 seviyelerinde artış görülmüştür.

IL-8, plöredizde pleural inflamasyonun tetiklenmesinde rol oynar ancak VEGF gibi kollajen birikimini ve pleural fibrozisi doğrudan etkilemez (Marchi ve ark., 2016). Sunulan çalışmada plöredezis sonrası 7. günde tüm gruplardaki sıçanların IL-8 değerlerinde artış görüldü. Ölçüm zamanları yönünden gruplar arası karşılaştırmada yalnızca 7. günde anlamlı fark vardı ( $p=0,05$ ). Bu anlamlılık sadece GRI ile GRII arasındaydı ( $p=0,045$ ). IL-8'in plöredizde pleural inflamasyonun ilk adımlarını tetiklemede rol oynadığı bilinmesine rağmen, bu sitokinin, VEGF gibi kollajen birikimini ve pleural fibrozu doğrudan etkilemediği bildirilir (Marchi ve ark., 2016). VEGF düzeyi, pleural efüzyon oluşumunda rol oynayan en önemli inflamatuvar araçlardan biridir ve vasküler geçirgenliği de artırır (Marchi ve ark., 2004, Teixeira ve ark., 2011; Hsu ve ark., 2016). Deneysel çalışmalar, anti-VEGF uygulamasının, talk veya nitratın intraplevral enjeksiyonundan sonraki ilk haftada pleural sıvı hacminde önemli bir azalma sağladığını göstermiştir (Teixiera ve ark., 2011). Sunulan çalışmada, VEGF'nin ise 7. günde GRI ve GRIII'e ait ortalama değerlerinin azaldığı, GRII'ye ait ortalama değer arttığı belirlendi. Onbeşinci günde ise GRI ve GRII ortalama değerlerinin azaldığı, GRIII'te de ortalama değer artış gösterdiği görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,005$ ).

Visseral ve parietal pleura arasında ince bir fibrin ağı oluşumu, inflamatuvar sürecin üçüncü adımını başlatır. Bu süreç, visseral ve parietal pleural yüzeyler arasında fibroblastların çoğalmasına yol açar. Visseral ve parietal pleura arasında oluşan fibrin bağlantılar, fibroblast invazyonu ve iyi vaskülarize ve innerve edilmiş bağ doku organizasyonuna yol açar. Bu nedenle plöredezin sadece onarım sonucu oluşan bir skar değil hem visseral hem de parietal pleura arasında fonksiyonel devamlılık sağlayan bir yapı olduğu bildirilir (Rodriguez-Pandero ve Montes-Worboys, 2012). Bir çalışmada üç farklı ilaç kullanılarak yapılan plöredezisin etki ve sonuçları karşılaştırılmış, histopatolojik olarak parietal ve visseral plevrada önemli derecede inflamasyon ile fibrozis gözlemlendiği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2008). Sunulan çalışmada; 15. günde tüm gruplardaki sıçanların akciğer ve pleura dokularının histopatolojik incelemelerinde, sadece GRI ve GRIII'e ait birer sıçanda fibrozis görülmezken diğer tüm gruplardaki sıçanlarda hafif, orta ve şiddetli derecelerde fibrozis gözlemlendi. İnflamasyon ise gruplarda yer alan tüm sıçanlarda

mevcuttu. Gruplar arasındaki karşılaştırmada fibrozis için anlamlı fark bulunurken ( $p=0,028$ ) inflamasyon için herhangi bir anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Plevral mezotelyal hücreler tarafından sklerozan ilaç hedef alınır ve bu hücreler yaygın inflamasyon, plevral pıhtılaşma-fibrinoliz dengesizliği, fibroblast salınımı, kollajen proliferasyonu ve üretimi gibi tüm plöredezis sürecinde önemli rol oynar (Rodriguez-Pandero ve Montes-Worboys, 2012). Plevral boşluğa sklerozan ilaç verildiğinde oluşan mezotel hücre hasarı submezotelyal bağ dokusunu açığa çıkararak plevrada fibrin yapışmasına neden olur. Fibrinin plevral yüzeye sıkı bir şekilde bağlanması, ardından fibroblast göçü ve kollajen oluşumu, prokoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki bir denge ile belirlenir. Pıhtılaşmada artış veya fibrinolizde bir azalma başarılı plöredezis ile sonuçlanır (Çetin ve ark., 2005; Çetin ve ark., 2009). Sunulan çalışmada, GRI'de 2, GRII'de 5 ve GRIII'te 2 sıçanda olmak üzere toplam 9 sıçanda histopatolojik olarak mezotelyal doku proliferasyonu gözlemlendi. Talk ile plöredezis sonrası yapılan bir çalışmada, histopatolojik incelemede akciğer dokusunda talk partiküllerinin çevresinde fokal inflamatuvar hücreler, kapillar vazodilatasyon ve plevral talk birikimlerinin bir sonucu olarak yabancı cisim granülomlarının görüldüğü bildirilir (Gözübüyük ve ark., 2010; Mierzejewski ve ark., 2016). Sunulan çalışmada, GRII'de 5 ve GRIII'te 3 sıçanın histopatolojik incelemesinde plevral dokuda yabancı cisim dev hücreleri gözlemlendi.

Sunulan çalışmada karşılaşılan kısıtlamalar ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmektedir.

- Plöredezis sonrası inflamasyon meydana gelir. Sunulan çalışmada GRIII'e ait sıçanların ortalama nötrofil değerlerinin zaman içinde azalması, bleomisin oluşturduğu inflamatuvar yanıtı şüpheli göstermiştir.
- Akciğer ve plevral boşluğa ilişkin patolojik durumlarda ve cerrahi işlemler sonrası kan gazı analizleri ile ventilasyon ve oksijenizasyonun ele alınması gerekir. Sunulan plöredezis çalışmasında da kan gazı analizleri yapılarak sıçanların akciğerlerinin ventilasyon ve oksijenizasyonu değerlendirilmiştir.
- Plöredezisin varlığını belirlemede radyolojik bulgular subjektif kalmaktadır. Bu nedenle planlanması düşünülen farklı çalışmalarda ileri tanı yöntemleri ile plöredezisin varlığını değerlendirmek daha anlamlı olabilir.

- IL-8, plevral inflamasyonun bir göstergesidir ve akut inflamatuvar yanıt oluşmasını sağlar. Ancak akut dönemin 1 haftalık süreyi kapsaması ve sıçanlardan kısa aralıklarda kan alınımının doğuracağı ölüm riskleri düşünülerek, gruplardaki sıçanlardan plöredezis sonrası 7. günde alınan kan örneklerinde IL-8 seviyesinin değerlendirilmesi düşünülmüştür.
- Çalışmada kullanılan sıçanlar sağlıklı akciğer ve plevral boşluğa sahipti. Bu nedenle sunulan çalışmadakine benzer bir yöntemin plevral efüzyonlu ya da pnömotorakslı hastalara uygulanması ile elde edilecek klinik, kan gazı, biyobelirteç ve histopatolojik bulgular muhtemelen farklı olabilir.
- Çalışmada gruplarda uygulanan ilaçların dozları önceki çalışmalardaki bilgilere dayanarak hesaplandı. Ancak bu ilaçların yüksek miktarları ile yapılacak plöredeziste muhtemelen daha fazla inflamatuvar yanıt ve plevral fibrozis oluşabilir.
- Başarılı bir plöredezis için D-Dimer seviyesinde azalma beklenir. GRIII'te (bleomisin) D-Dimer seviyeleri günden güne artış gösterdiği için diğer iki tekniğe göre (otolog kan ve talk) bleomisin grubunun plöredezis için uygun olmadığı akla gelebilir.
- Sunulan çalışmada, kullanılan ilaçların lokal ve sistemik etkileri hem histopatolojik hem de toksisite yönleriyle ele alınmadı. Bu nedenle, ileride planlanması düşünülen çalışmalarda özellikle plöredeziste kullanılacak ilaçların yan etki ve toksisitelerinin de ele alınması farklı açıdan değerli bilgiler sunabilir.
- Plöredeziste kullanılacak ilaçların karşılaştırılması düşünüldüğünde seçilen ilaçların plevral inflamasyon ve fibrozise olan katkılarının ele alınması gerekir. Her ne kadar klinik, hematolojik, kan gazı ve radyolojik bulgular kurgulanan hipoteze ilişkin bekleneni tam açıklamasa da biyobelirteçler ve histopatoloji haricinde elde edilen diğer muayene ve analizlere ait bulgular katkı sağlar.
- Proinflamatuvar olan IL-8'in plöredezis 7. günde artış olması otolog kan ve ilaçların plevral inflamasyonu tetiklediğini göstermiş ancak D-Dimer ve VEGF bulguları yönünden talk uygulanan grupta (GRII) 7. günde VEGF düzeyi artıp, D-Dimer düzeyi azalması diğer gruplara göre talk'ın inflamasyon yönünün üstün olduğunu ortaya çıkarmıştır.

- Histopatolojik incelemelerde de benzer şekilde talk'ın fibrozis oluşturma potansiyeli daha yüksek olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, otolog kan, talk ve bleomisin'in farklı inflamatuvar özellikleri olsa da histopatolojik bulguları temelinde talk ile yapılacak plöredesisin klinik kullanım açısından daha etkin olduğu vurgulanabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Acencio, M.M.P., Vargas, F.S., Marchi, E., Carnevale, G.G., Teixeira, L.R., Antonangelo, L., & Broaddus, V.C. (2007). Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis. *Lung*, 185(6), 343–348. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9041-y>
- Akers, R.M., & Denbow, D.M. (2013). *Anatomy and Physiology of Domestic Animals*, 2nd edition, Blackwell Publishing, USA, pp:379-380. ISBN: 978-1-118- 35638-8
- Akman, C. (2003). Radyolojik değerlendirme. *Plevra hastalıkları* (s.31-38). İstanbul: Turgut Yayıncılık, Sayı:4.
- Alayouty, H. D., Hasan, T. M., Alhadad, Z. A., & Barabba, R. O. (2011). Mechanical versus chemical pleurodesis for management of primary spontaneous pneumothorax evaluated with thoracic echography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 13(5), 475–479. <https://doi.org/10.1510/icvts.2011.270280>
- Andrews, C.O. & Gora, M.L. (1994). Pleural Effusions: Pathophysiology and Management. *The Annals of Pharmacotherapy*, 28: 894-903. doi: 10.1177/106002809402800715.
- Aspinall, V., & Cappello, M. (2013). *Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook*, 2nd edition. Bristol, UK, pp: 91-93. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Bagheri, R., Noori, M., Rajayi, M., Attaran, D., Mohammad Hashem Asna Ashari, A., Mohammadzadeh Lari, S., Basiri, R., Rezaeetalab, F., Afghani, R., & Salehi, M. (2018). The effect of iodopovidone versus bleomycin in chemical pleurodesis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 26(5), 382–386. <https://doi.org/10.1177/0218492318778485>
- Bahadır, A., & Yıldız, H. (2010). *Veteriner Anatomi, Hareket Sistemi & İç Organlar*, 3.Baskı (s.260-261). Ezgi Kitapevi, Bursa. ISBN-10: 6054484249 ISBN-13: 978-6054484249
- Barret, K.E., Barman, S.M., Boitano, S. & Brooks, H.L. (2012). *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th Edition. The McGraw-Hill Companies, USA, pp: 627-633. ISBN: 978-0-07-178004-9
- Bersenas, A. M., & Hoddinott, K. L. (2020). Allogenic blood patch pleurodesis for continuous pneumothorax in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 6(2). <https://doi.org/10.1177/2055116920945595>
- Bexfield, N. & Lee, K. (2010). *BSAVA Guide to Procedures in Small Animal Practice*, 1st Edition (pp:195-203). British Small Animal Veterinary Association. ISBN 978-1-905319-67-1
- Bieber, D. (2010). *Atlas of Pathophysiology*, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, PA, pp: 98. ISBN: 978-1-60547-152-5
- Boylan, A. M., Ruegg, C., Kim, K. J., Hebert, C. A., Hoeffel, J. M., Pytela, R., Sheppard, D., Goldstein, I. M., & Broaddus, V. C. (1992). Evidence of a role for mesothelial cell-derived interleukin 8 in the pathogenesis of asbestos-induced pleurisy in rabbits. *Journal of Clinical Investigation*, 89(4), 1257–

1267. <https://doi.org/10.1172/JCI115710>
- Can, A. & Altınok, T. (2015). Plöredezis. *Göğüs Cerrahisinin Acilleri ve Küçük Cerrahi Müdahale Teknikleri*. (s.52-58). Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık.
- Cao, W., Zhu, X., Tang, Z., & Song, Y. (2019). A pleural effusion model in rats by intratracheal instillation of polyacrylate/ nanosilica. *Journal of Visualized Experiments*, 2019(146), 1–5. <https://doi.org/10.3791/58560>
- Carlino, M. V., Guarino, M., Izzo, A., Carbone, D., Arnone, M. I., Mancusi, C., & Sforza, A. (2019). Arterial blood gas analysis utility in predicting lung injury in blunt chest trauma. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 274, 103363. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103363>
- Charalampidis, C., Youroukou, A., Lazaridis, G., Baka, S., Mpoukovinas, I., Karavasilis, V., Kioumis, I., Pitsiou, G., Papaiwannou, A., Karavergou, A., Tsakiridis, K., Katsikogiannis, N., Sarika, E., Kapanidis, K., Sakkas, L., Korantzis, I., Lampaki, S., Zarogoulidis, K., & Zarogoulidis, P. (2015). Physiology of the pleural space. *Journal of thoracic disease*, 7(1): 33-37. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.48>
- Chobsuk, N., Pongprasit, P., Puangploy, P., Bunnag, M., Keerativitayanant, L., & Surachetpong, S. D. (2021). Evaluation of pleural fluid parameters related to cardiac diseases in cats. *Veterinary World*, 14(8), 2238–2243. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2238-2243>
- Cirit, M., Göksel, T., & Aysan, T. (2000). *Malign Plevral Efüzyonlarda İntraplevral Bleomisin Tedavisi*, 1(3), 35–39.
- Colville, T. & Bassert, J.M. (2016). *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*, 3rd Edition. Elsevier Publishing, St. Louis, Missouri, pp: 369-375. ISBN: 978-0-323-22793-3
- Çaylak, H. & Gümüş, C. (2018). Plevral Hastalıkların Radyolojisi. *Her Yönüyle Plevra Hastalıkları*, 1. Baskı, (s. 81). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları. ISBN: 9786054561605
- Çetin, B., Koçkaya, E. A., Atalay, C., & Akay, M. T. (2005). Polidocanol at different concentrations for pleurodesis in rats. *Surgery Today*, 35(12), 1066–1069. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3080-x>
- Çobanoğlu, U., Kızıltan, R., & Kemik, Ö. (2017). Malignant Pleural Efüzyonları: Tanı ve Tedavi. *Van Medical Journal*, 397–403. <https://doi.org/10.5505/vtd.2017.96967>
- DeBiasi, E. M., & Feller-Kopman, D. (2019). Physiologic Basis of Symptoms in Pleural Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(3), 305–313. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693648>
- Dyce, K.M., Sack, W.O., & Wensing, C.J.G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 5th edition, Elsevier Publishing, St. Louis, Missouri, pp: 161. ISBN: 9780323442640
- Evans, H.E., & de Lahunta, A. (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th edition, Elsevier Press, St.Louis, Missouri, pp: 353-354. ISBN: 9781-4377-0812-7
- Fetzer, T. J., Walker, J. M., & Bach, J. F. (2017). Comparison of the efficacy of small and large-bore thoracostomy tubes for pleural space evacuation in canine cadavers. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(3), 301–306. <https://doi.org/10.1111/vec.12593>
- Firozbakhsh, S., Seifirad, S., Safavi, E., Derakhshandeilami, G., Borsi, H., Zahedpouranaraki, M., & Abtahi, H. (2012). Feasibility of chemical

- pleurodesis with small bore catheter in patients with symptomatic malignant pleural effusions. *Türk Toraks Dergisi*, 13(1), 18–22. <https://doi.org/10.5152/ttd.2012.04>
- Fossum, T.W. (2013) *Small Animal Surgery*, 4th edition (pp. 991). Elsevier Publishing, St.Louis, Missouri. ISBN: 978-0-323-10079-3.
- Fossum, T.W. (2017). *Küçük Hayvan Cerrahisi*, 4. Baskı, (D. Seyrek-İntaş, Çev.) (s. 963-997).. Medipres Yayıncılık, Malatya. ISBN: 978-605-9720-10-6
- Fox, S.I. (2011). *Human Physiology*, 12th Edition. McGraw-Hill Companies, New York, pp: 525-526. ISBN: 978-07-337811-4
- Fraser, R.S., Colman, N., Müller, N.L. & Pare, P.D. (2006). *Synopsis of Diseases of The Chest*, 3. Baskı (s. 828). (H. Türктаş, Çev.). Güneş Kitabevi, Ankara. ISBN: 9789752771068
- Fraticelli, A., Robaglia-Schlupp, A., Riera, H., Monjanel-Mouterde, S., Cau, P., & Astoul, P. (2002). Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: An experimental study in rats. *Chest*, 122(5), 1737–1741. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1737>
- Gözübüyük, A., Özpolat, B., Çiçek, A. F., Çaylak, H., Yücel, O., Kavakli, K., Gürkök, S., & Genç, O. (2010). Comparison of side effects of oxytetracycline and talc pleurodesis: An experimental study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 5(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-128>
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2013). *Tıbbi Fizyoloji*, 10. Baskı (s. 465). (H. Çavuşoğlu, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. ISBN: 978-975-420-956-3
- Hsu, L. H., Hsu, P. C., Liao, T. L., Feng, A. C., Chu, N. M., & Kao, S. H. (2016). Pleural fluid osteopontin, vascular endothelial growth factor, and urokinase-type plasminogen activator levels as predictors of pleurodesis outcome and prognosticators in patients with malignant pleural effusion: A prospective cohort study. *BMC Cancer*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2529-1>
- Iwasaki, Y., Takamori, S., Mitsuoka, M., Kashihara, M., Nishi, T., Murakami, D., Matsumoto, R., Mifune, H., Tajiri, Y., & Akagi, Y. (2016). Experimental validation of talc pleurodesis for carcinomatous pleuritis in an animal model. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 64(7), 409–413. <https://doi.org/10.1007/s11748-016-0653-0>
- Jankovicova, K., Kondelkova, K., Habal, P., Andrys, C., Krejsek, J., & Mandak, J. (2012). TLR2 in pleural fluid is modulated by talc particles during pleurodesis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/158287>
- Jennings, R. & Premanandan, C. (2017). *Veterinary Histology* (s. 150). The Ohio State University. doi: 10.1111/j.1751-0813.1977.tb07944.x
- Johnson, B.R., Ober, W.C., Garrison, C.W. & Silverthorn, A.C. (2013). *Human Physiology*, 6th Edition. Pearson Education, USA, pp: 569. ISBN 10: 0-321-75007-1; ISBN 13: 978-0-321-75007-5
- Johnson, L.R. (2020). *Canine and Feline Respiratory Medicine*, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Inc Publishing, USA, pp: 167. ISBN: 9781119482284
- Karkhanis, V. S., & Joshi, J. M. (2012). Pleural effusion: Diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emergency Medicine*, 4, 31–52. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S29942>
- Karkhanis, V.Y., Joshi, J.M. (2012). Pleural effusion: diagnosis, treatment, and



- management. *Open Access Emergency Medicine*, 4:31-52. Doi: 10.2147/OAEM.S29942
- Keeratichananont, W., Kaewdech, A., & Keeratichananont, S. (2018). Efficacy and safety profile of autologous blood versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a randomized controlled trial. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, 1–10. <https://doi.org/10.1177/1753466618816625>
- Kiefer, T. (2017). *Chest Drains in Daily Clinical Practice*. Springer International Publishing, Switzerland, pp: 18. ISBN 978-3-319-32338-1
- König, H.E. & Liebich, H.G. (2013). *Veteriner Anatomi (Evcil Memeli Hayvanlar)*, (İ. Kürtül ve İ. Türkmenoğlu, Çev.), (s. 54-297). Medipres Yayıncılık, Malatya. ISBN: 978-605-9720-03-8.
- Lamb, C., Li, A., Thakkar, D., & Lee, P. (2019). Pleurodesis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(3): 375-385. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693997>.
- Larkin, B. G., & Zimmanck, R. J. (2015). Interpreting Arterial Blood Gases Successfully. *AORN Journal*, 102(4), 343–357. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2015.08.002>
- Lawson, R. (2013). Anatomy and Physiology of Animals. *Anatomy and Physiology of Animals*, 2(2), ss:47-116. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Lee, Y. C. G., Yasay, J. R., Johnson, J. E., Parker, R. E., Thompson, P. J., Lane, K. B., & Light, R. W. (2002). Comparing transforming growth factor- $\beta$ 2, talc and bleomycin as pleurodesing agents in sheep. *Respirology*, 7(3), 209–216. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2002.00397.x>
- Light, R. W. (2000). Diseases of the pleura: The use of talc for pleurodesis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 6(4), 255–258. <https://doi.org/10.1097/00063198-200007000-00001>
- MacDuff, A., Arnold, A., & Harvey, J. (2010). Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 65(S2): 18-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136986>
- Marchi, E., Vargas, F. S., Acencio, M. M., Antonangelo, L., Genofre, E. H., & Teixeira, L. R. (2006). Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *European Respiratory Journal*, 28(5), 929–932. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00037906>
- Marchi, E., Vargas, F. S., Acencio, M. M. P., Antonangelo, L., Teixeira, L. R., Genofre, E. H., & Light, R. W. (2004). Talc and silver nitrate induce systemic inflammatory effects during the acute phase of experimental pleurodesis in rabbits. *Chest*, 125(6), 2268–2277. <https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2268>
- Marchi, E., Vargas, F. S., Takemura, R. L., Acencio, M. M., Antonangelo, L., Teixeira, L. R., & Light, R. W. (2012). Monoclonal antibodies anti-TGF $\beta$ 1 and anti-VEGF inhibit the experimental pleurodesis induced by silver nitrate. *Growth Factors*, 30(5), 304–309. <https://doi.org/10.3109/08977194.2012.721359>
- Maskell, N. A., Lee, Y. C. G., Gleeson, F. V., Hedley, E. L., Pengelly, G., & Davies, R. J. O. (2004). Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(4), 377–382. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1579OC>

- Mierzejewski, M., Korczynski, P., Krenke, R., & Janssen, J. P. (2019). Chemical pleurodesis - A review of mechanisms involved in pleural space obliteration. *Respiratory Research*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1204-x>
- Miserochi, G. (1997). Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover 1997. *European Respiratory Journal*, 10(1), 219–225. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10010219>
- Mitchem, R. E., Herndon, B. L., Fiorella, R. M., Molteni, A., Battie, C. N., & Reisz, G. R. (1999). Pleurodesis by Autologous Blood, Doxycycline, and Talc in a Rabbit Model. *Ann Thorac Surg*, 67: 917-21. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00160-5
- Moeller, A., Ask, K., Warburton, D., Gauldie, J., & Kolb, M. (2008). The bleomycin animal model: A useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 40(3), 362–382. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.08.011>
- Morgan, J.P., & Wolvekamp, P. (2005). Radiology of Thoracic Trauma. *An Atlas of Radiology of the Traumatized Dog and Cat*, 2nd edition, (pp: 14). Schlütersche, Germany. <https://doi.org/10.1201/9783899930962>
- Mutsaers, S.E., Prele, C.M., Brody, A.R., & Idell, S. (2004). Pathogenesis of pleural fibrosis. *Respirology*, 9: 428-440. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00633.x
- Norum, J., & Aasebo, U. (2017). Intrapleural bleomycin in the treatment of chylothorax. *Journal of Chemotherapy*, 6(6): 427–430. <https://doi.org/10.1080/1120009x.1994.11741179>
- Noyan, A. (2010). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 19. Baskı (s. 491). Palme Yayınevi. ISBN: 9786053550112
- Özdemir, E. (2018). Plevra ve Plevral Sıvının Fizyolojisi. *Her Yönüyle Plevra Hastalıkları*, 1. Baskı, (s.35). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları. ISBN: 9786054561605
- Özdemir, N. (2003). İnvazif tanı yöntemleri-2 VATS, torakotomi. *Plevra hastalıkları* (s. 102-104). İstanbul: Turgut Yayıncılık, Sayı:4.
- Özpolat, B., Gazyagci, S., Gözübüyük, A., Ayva, Ş., & Atinkaya, C. (2010). Autologous Blood Pleurodesis in Rats to Elucidate the Amounts of Blood Required for Reliable and Reproducible Results. *Journal of Surgical Research*, 161(2), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.01.027>
- Öztürk, C. (2003). Malign plevral efüzyonlar. *Plevra hastalıkları* (s. 260-268). Turgut Yayıncılık, İstanbul, Sayı:4.
- Özyurt, H., Özyurt, B., Söğüt, S., Şahin, Ş., Temel, D., & Akyol, Ö. (2007). Deneysel Araştırma Bleomisin ile Oluşturulan Akciğer Fibrozisinde Pürin Katabolizması Enzim Aktiviteleri Üzerine CAPE ' nin Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 12(3), 168–172. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/firattip/issue/6365/84987>
- Parmaksız, E. T. (2013). Malign Plevral Efüzyonlarda Tedavi Yaklaşımı- Minimal İnvaziv Yöntemler. *Solunum*, 15(1), 5–13. <https://doi.org/10.5152/solunum.2013.002>
- Pleurodesis: Definition, procedure, and indications. (2020, 4 Kasım). Erişim adresi: <https://www.verywellhealth.com/what-type-of-procedure-is-a-pleurodesis->



- Laroumagne, S., Robaglia, A., Dutau, H., Roll, P., & Astoul, P. (2018). Chest ultrasonography to assess the kinetics and efficacy of talc pleurodesis in a model of pneumothorax: an experimental animal study. *ERJ Open Research*, *4*(2), 00158–02017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00158-2017>
- Teixeira, L. R., Vargas, F. S., Acencio, M. M. P., Ribeiro, S. C., Sales, R. K. B., Antonangelo, L., & Marchi, E. (2011). Blockage of vascular endothelial growth factor (VEGF) reduces experimental pleurodesis. *Lung Cancer*, *74*(3), 392–395. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.04.015>
- Terra, R. M., Costa, P. B., Dela Vega, A. J. M., Araujo, P. H. X. N., Teixeira, L. R., & Pêgo-Fernandes, P. M. (2019). Analysis of Quality of Life after Pleurodesis in Patients with Malignant Pleural Effusion. *Respiration*, *98*(6), 467–472. <https://doi.org/10.1159/000502029>
- Théron, M. L., Lahuerta-Smith, T., Sarrau, S., Ben-Moura, B., & Hidalgo, A. (2021). Autologous blood patch pleurodesis treatment for persistent pneumothorax: A case series of five dogs (2016-2020). *Open veterinary journal*, *11*(2), 289–294. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2021.v11.i2.13>
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(19), 2411–2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- Yazkan, R., Özpolat, B., & Ergene, G. (2013). Iodopovidone pleurodesis in the treatment of refractory pleural effusions. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *21*(1), 106–109. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7026>
- Yıldırım, H. (2003). *Malign plevral sıvılarda talk plöredezis ve plöredezis başarısını etkileyen faktörler*. Erişim adresi: [https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=BizUvx7c8T8\\_uMKOaoshGA&no=IKPO4frtkMK-k\\_1DIwKXNg](https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=BizUvx7c8T8_uMKOaoshGA&no=IKPO4frtkMK-k_1DIwKXNg)
- Yu, H. (2011). Management of pleural effusion, empyema, and lung abscess. *Seminars in Interventional Radiology*, *28*(1), 75–86. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273942>
- Zarogoulidis, K., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., Tsakiridis, K., Machairiotis, N., Kougioumtzi, I., Courcoutsakis, N., Terzi, E., Zaric, B., Huang, H., Freitag, L., & Spyrtatos, D. (2013). Malignant pleural effusion and algorithm management. *Journal of Thoracic Disease*, *5*(S4), 5413-5419. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.04>

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

### SİMGELER

*	: Asteriks
±	: Artı-eksi işareti
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
°	: Derece
/	: Taksim
%	: Yüzde işareti
®	: Tescil işareti
<sup>2</sup>	: Kare
<sup>3</sup>	: Küp
α	: Alfa
β	: Beta
&	: Ve işareti
µm	: Mikrometre
C	: Santigrat
Ca <sup>++</sup>	: Kalsiyum
Cl <sup>-</sup>	: Klor
cm	: Santimetre
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
dk.	: Dakika
dL	: Desilitre
Fr	: French
g	: Gram
H <sup>+</sup>	: Hidrojen
H <sub>2</sub> O	: Hidrojen monoksit
HCl	: Hidroklorür
HCO <sub>3</sub>	: Bikarbonat
Hg	: Cıva
IU	: İnternasyonal ünite
im	: İntramuskuler
K <sup>+</sup>	: Potasyum
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre cıva
mmol	: Milimol
n	: Denek sayısı
Na <sup>+</sup>	: Sodyum

ng	: Nanogram
O <sub>2</sub>	: Oksijen
<i>p</i>	: p değeri
pCO <sub>2</sub>	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pO <sub>2</sub>	: Parsiyel oksijen basıncı
pH	: Potansiyel hidrojen
SpO <sub>2</sub>	: Oksijen satürasyonu

### KISALTMALAR

<b>Ab</b>	: Adezyon bantları
<b>Af</b>	: Apse formasyonu
<b>ark.</b>	: Arkadaşları
<b>At</b>	: Atelektazi
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>Bas</b>	: Basofil
<b>BBA</b>	: Biyobelirteç analizi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit $\alpha$
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>Eos</b>	: Eozinofil
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>Fi</b>	: Fibrozis
<b>G</b>	: Genel
<b>GRI</b>	: Grup I
<b>GRII</b>	: Grup II
<b>GRIII</b>	: Grup III
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen eozin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>Hem</b>	: Hematolojik analiz
<b>Hgb</b>	: Hemogloblin
<b>HP</b>	: Histopatolojik inceleme
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İn</b>	: İnflamasyon
<b>KG</b>	: Kan gazı analizi
<b>L</b>	: Lokal
<b>LTB-4</b>	: Lökotrien B4
<b>Lym</b>	: Lenfosit
<b>MC-1</b>	: Monosit kemotaktik protein-1
<b>MCP-1</b>	: Monosit kemotaktik protein-1
<b>Mff</b>	: Multifokal fibrozis
<b>Mon</b>	: Monosit
<b>Mp</b>	: Mezotel proliferasyonu
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>Neu</b>	: Nötrofil
<b>No</b>	: Numara
<b>PDGF</b>	: Trombositten türetilmiş büyüme faktörü
<b>Pe</b>	: Plevral efüzyon

<b>Pka</b>	: Plevra kalınlığı
<b>Plk</b>	: Plevral kalınlaşma
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>Pn</b>	: Pnömoni
<b>Pt</b>	: Pnömotoraks
<b>Pyfi</b>	: Plevrada yaygın fibrozis
<b>Rad</b>	: Radyolojik muayene
<b>RBC</b>	: Eritrosit
<b>Ro</b>	: Radyopasite
<b>TGF</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>VATS</b>	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
<b>VD</b>	: Ventrodorsal
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel büyüme faktörü
<b>WBC</b>	: Total lökosit
<b>Ycr</b>	: Yabancı cisim reaksiyonu

## 8. EKLER

EK 1.

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

---

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/ 140  
Konu: Araştırma Projeniz

12.11.2019

Sayın Prof. Dr. Hakan SALCI

Yürütücüsü olduğunuz “*Farklı plörodezis yöntemlerinin erken dönem radyolojik, histopatolojik ve moleküler sonuçlarının karşılaştırılması*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 12.11.2019 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Gökhan GOKTALAY  
HADYEK Başkanı



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**  
**Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE**  
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Farklı plörodezis yöntemlerinin erken dönem radyolojik, histopatolojik ve moleküler sonuçlarının karşılaştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Hakan SALCI BUÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dokt.Öğr. Elif MEKİK TEMİZ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Elif MEKİK TEMİZ'in Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.03.2020 – 01.03.2022
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	18 Adet Dişi – Erkek Sıçan

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	07.11.2019

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No : 2019 - 11 / 02</b>	<b>Tarih : 05.11.2019</b>
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliğiyle çoğunluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması,</li> <li>2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması,</li> <li>3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,</li> <li>4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması,</li> <li>5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.</li> </ol>	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İşil SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

## 9. TEŞEKKÜR

Lisans eğitimimden itibaren her zaman örnek aldığım, doktora eğitimim süresinde yakından tanıma şansına sahip olduğum, bana bugüne kadar ki olan emekleri, özverisi ve desteğinden dolayı kendisine minnettar olduğum değerli Danışman Hocam Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI'ya, tez çalışmamla ilgili bilgisini paylaşmayı asla esirgemeyen değerli Hocam Prof.Dr. Ahmet Sami BAYRAM'a, tez çalışmama sağladığı katkıları ve güzel sohbetlerinden dolayı değerli Hocam Doç.Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU'na, kararlarımda hayatıma yön veren ve her zaman bilgisine danıştığım, manevi desteğini her zaman hissettiren değerli Hocam Prof.Dr. Rüyam KÜÇÜKSÜLEYMANOĞLU'na, doktora eğitimim sürecimde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tüm Hocalarıma, doktora tez çalışmamda bana destek olan ve en az benim kadar emek veren çalışma arkadaşlarıma, bu doktora tezini o olmasaydı asla bitiremezdim dediğim canım kızımın biricik babası, en büyük destekçim, sevgili eşim, meslektaşım Mehmet Yaşar TEMİZ'e ve hayatımın her evresinde kararlarıma saygı duyan ve destekleyen aileme çok teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'da, lisans eğitimimi ise 2016 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi'nde tamamladım. Doktoraya 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda başladım. Evli ve bir kız çocuğu annesiyim.